This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

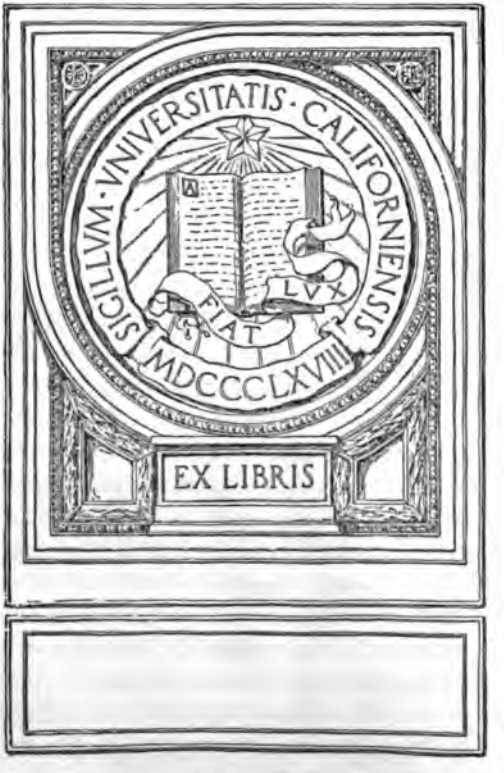
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 954 532

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

ZWEIUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 51 ABBILDUNGEN IM TEXT.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1905.

CALIF
SCHOOL

Inhalt des zweiundfünfzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 24. Oktober 1904).

Seite

I. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.
Über die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den tierischen Organismus. Von Johannes Bock. (Mit 4 Kurven) 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.
Über die Wirkung des Hexamminkobaltchlorids auf die motorischen Nerven. Von Johannes Bock 30

III. Über den Einfluß der Herzbigeminie auf die Blutcirculation. Eine kritisch-experimentelle Studie. Von Dr. S. Salaghi, Professor der physikalischen Therapie an der k. Universität Bologna. II. Mitteilung. (Mit 8 Abbildungen) 39

IV. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
179. Ein Beitrag zur biologischen Kenntnis des Eisens. Von Dr. Alessandro Baldoni aus Rom 61

V. Aus dem Laboratoire Russe de Zoologie, Villefranche s. M.
Pharmakologische Studien an Seeigeleiern. Der Wirkungsgrad der Alkohole. Von Dr. phil. et med. Hermann Führer, Straßburg i. E. 69

VI. Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserl. Universität zu Kyoto.
Über das Skimmianin, ein Alkaloid der Skimmia japonica Thunb. Von J. Honda, Assistenten des Instituts 83

27981

Seite

VII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg i. E.
180. Über die Natur und die Ursachen der Morphinglykosurie. Von Dr. Riccardo Luzzatto, Privatdocent und Assistent am Pharmakologischen Institut zu Sassari 95

VIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
181. Untersuchungen über das Verhalten von Laktose und Galaktose bei Hunden. Von Dr. Riccardo Luzzatto, Privatdozent und Assistent am Pharmakologischen Institut zu Sassari . . . 107

IX. Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Director: Prof. O. Vierordt).
Phosphaturie und Calcariurie. Von L. Tobler, I. Assistenten der Klinik. (Mit 3 Abbildungen) 116

X. Aus dem Laboratorium der Königl. medicinischen Klinik zu Erlangen (Prof. Dr. Penzoldt).
Prüfung der Nierenfunktion nach Nephrektomie. Von Dr. Theodor Schilling. (Mit 1 Kurve.) (Nach einem Vortrag, gehalten in der physikalisch-medizinischen Sozietät zu Erlangen in der Sitzung vom 25. Juli 1904) 140

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 26. Januar 1905).

XI. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.
Über den Lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustande und bei der fettigen Degeneration. Von Dr. V. Rubow 173

XII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
182. Über Reizungen und Vergiftungen an der Außenfläche des Säugetierherzens. Von Dr. Alessandro Baldoni aus Rom. (Mit 12 Curven) 205

XIII. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.
8. Über die Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure. Von Dr. Karl Tollens . . . 220

XIV. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.
9. Über Hirudin. Von Andreas Bodong 242

Seite

XV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.
Über das Verhalten des Morphiums und seiner Derivate im Tierkörper. Von Dr. Alex Babel 263

XVI. Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Kindlein Jesu zu Warschau (Vorstand: Dr. med. T. v. Dunin).
Experimentelle Untersuchungen über Blutalkalescenz. Von Dr. Anastazy Landau, Assistenten der Abteilung 271

XVII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg
183. Über die peptischen Spaltungsprodukte des Weizenkleber-eiweißes Artolin. Von Dr. med. Harno Hayashi aus Tokio 289

XVIII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung. Von Dr. Walther Hausmann 315

XIX. Aus der medicinischen Universitätsklinik Kiel (Direktor Prof. Dr. Quincke).
Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal bei Hunden und Katzen. Von Hubert Sattler 326

Fünftes Heft

(ausgegeben am 9. März 1905).

XX. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Zur Kreislaufswirkung des Camphers Von Dr. E. Seligmann. (Mit 5 Abbildungen) 333

XXI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Über die Wirkung des Camphers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Von Dr. A. Böhme. (Mit 4 Kurven.) 346

XXII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Von Dr. Ernst Otto 370

XXIII. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität Prag. II. Reihe.
Über experimentelle Beeinflussung des Contractionszustandes der Gefäße des Schädelinnern. (Beiträge zur Analyse der analgetischen Wirkung.) Von Dr. Wilhelm Wiechowski, Assistenten. (Mit 6 Figuren im Texte) 389

Sechstes Heft

(ausgegeben am 10. April 1905).

Seite

XXIV. Untersuchungen über die Ausscheidung und den Nachweis des β-Naphtols im Harn nach Einführung kleiner Dosen von Naphtalin, Benzonaphtol und β-Naphtol. Von Prof. Dr. G. Edlefsen in Hamburg 429

XXV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg. Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Von Dr. Oswald Loeb. (Mit 8 Figuren im Text) 459

XXVI. Aus dem Universitätslaboratorium für medicinische Chemie und experimentelle Pharmakologie zu Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh. Rat Professor Jaffé). Über Ätherglykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusionen. Von Albert Seelig 461

I.

ıs dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

ber die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den tierischen Organismus.

Von

Johannes Bock.

(Mit 4 Kurven.)

Es liegen mit Bezug auf die meisten Metalle sehr gründliche ntersuchungen über deren Wirkung auf den tierischen Organismus r. Zu diesen Studien hat man Injektion verschiedener Metallsalze nutzt und auf diese Weise die Ionenwirkung der betreffenden talle untersucht. Dagegen finden sich unter den komplexen Mellverbindungen mehrere, deren Wirkungen auf den tierischen Ornismus nicht genauer untersucht wurden. Dies gilt z. B. von den mplexen Metallammoniakbasen. Die Platinammoniakverbindungen id von Hofmeister[1]) einer sehr sorgfältigen Untersuchung unterrfen worden, dagegen gebricht es gänzlich an Untersuchungen er die mannigfaltigen Kobaltammoniakverbindungen, die man darstellt hat, wie auch über die denselben analogen Verbindungen des roms und des Rhodiums. Diese Verbindungen sind es, die ich in rliegender Abhandlung zum Gegenstand der Untersuchung gemacht be. Daß meine Aufmerksamkeit auf diese Stoffe gelenkt wurde, rdanke ich dem Herrn Professor S. M. Jörgensen, der seit langen hren die chemischen Verhältnisse dieser Verbindungen studiert. rof. Jörgensen, der im Laufe der Jahre eine große Anzahl dieser rbindungen dargestellt hat und eine in ihrer Art einzige Samming derselben besitzt, stellte mir das zum Teil sehr seltene und stbare Material, mit dem ich gearbeitet habe, zur Verfügung.

Die weit überwiegende Anzahl meiner Untersuchungen stellte mit Kobaltverbindungen an, unter denen Hexammin-, Aquo-

1) Dieses Archiv. Bd. XVI. S. 393.

pentammin-, Pentammin-, Aquotetrammin- und Tetramminverbindungen zur Untersuchung kamen; außerdem untersuchte ich einige der entsprechenden Rhodium- und Chromverbindungen. Da diese Stoffe seltner zum Gegenstand näherer Besprechung gemacht werden, werde ich ihre Chemie in Kürze berühren, indem ich in betreff der Einzelheiten auf die größeren chemischen Handbücher, z. B. auf Dammers anorganische Chemie Bd. III und IV verweise.

Es herrscht noch eine Unsicherheit rücksichtlich der Frage, wie die Konstitution dieser Verbindungen aufzufassen ist. Ich werde mich nicht näher auf diese Frage einlassen, die für vorliegende Arbeit keine wesentliche Bedeutung hat, sondern nur die Zusammensetzung der von mir untersuchten Verbindungen und deren Dissoziationsverhältnisse besprechen.

Die Verbindungen des Kobalts mit 6, 5 oder 4 Molekülen Ammoniak sind starke Basen und bilden im Verein mit den verschiedenartigsten Säuren mit Leichtigkeit Salze. Diese werden wie andere Salze in wässeriger Lösung dissoziiert und zwar in ein komplexes, Kobalt enthaltendes Kation und in ein oder mehrere Säureanionen. Das komplexe Kation ist dreiwertig in den Hexammminverbindungen, zweiwertig in den Pentamminverbindungen und einwertig in den Tetramminverbindungen.

Die Hexamminverbindungen haben die Formel $[Co(NH_3)_6]X_3$, wo X ein einwertiges Säureanion, $[Co(NH_3)_6]$ das komplexe dreiwertige Kation ist. In diesem kann eine oder mehrere Amnoniakgruppen mit H_2O (Konstitutionswasser, wahrscheinlich $\overset{IV}{H_2O}$) vertauscht werden, und es entstehen hierdurch Aquopentamminkobaltverbindungen, welche das dreiwertige positive Radikal $[Co(NH_3)_5(H_2O)]$ enthalten, Diaquotetramminkobaltverbindungen, welche das dreiwertige positive Radikal $[Co(NH_3)_4(H_2O)_2]$ enthalten, usw. Diese Verbindungen verhalten sich hinsichtlich einer ganzen Reihe chemischer Eigenschaften den Hexamminverbindungen analog.

Die Pentamminverbindungen haben die Formel $[X'Co(NH_3)_5]X_2$, wo X wie vorher ein einwertiges Säureanion ist. Diese Verbindungen enthalten also ein zweiwertiges Kation $[X'Co(NH_3)_5]$, wo X' ein einwertiger Säurest ist, das einen Bestandteil des komplexen positiven Radikals bildet. Ist X' z. B. Cl, wie es mit der untersuchten Verbindung Chloropentamminkobaltnitrat der Fall ist, so wird das in das komplexe Kation eintretende Cl sich daher nicht mittels $AgNO_3$ fällen lassen. Auch in den Pentamminverbindungen kann eine oder mehrere NH_3 Gruppen mit H_2O vertauscht werden, wodurch neue

weiwertige Kationen entstehen. Diese Verbindungen, unter denen ich das Chloroaquotetramminkobaltchlorid $[ClCo(NH_3)_4.H_2O]\ Cl_2$ untersuchte, zeigen in betreff ihrer chemischen Eigenschaften weitgehende Analogien mit den Pentamminverbindungen.

Die Tetraminverbindungen haben die Formel $[X'_2Co(NH_3)_4]X$, wo X' und X einwertige Säurereste sind. Dieselben enthalten also das einwertige Kation $X'_2Co(NH_3)_4$. In den von mir untersuchten Fällen war $X' = {}^1/_2CO_3, {}^1/_2C_2O_4$ und NO_2.

Mit Bezug auf die Beständigkeit der Kobaltammoniakverbindungen machen sich ziemlich große Verschiedenheiten geltend. Die von mir untersuchten Verbindungen wurden unter den resistenten gewählt, sie ertragen so die Einwirkung von Säuren und von schwachen Alkalien, ohne zersetzt zu werden. Sie fällen die Albuminstoffe nicht und lassen sich deshalb direkt ins Blut injizieren. In diesem Zusammenhang kann ich bemerken, daß die hier untersuchten Verbindungen, von gewöhnlicher Salzwirkung abgesehen, durchaus keine lokale Wirkung haben. Sie erzeugen keine Reizung oder Ätzung an Wunden oder Schleimhäuten und bewirken nach subkutaner Injektion keine Reizung an der Injektionsstelle. Ihr Geschmack ist schwach salzig, jedoch weder ätzend, noch metallisch.

Bevor ich nun meine Untersuchungen über die Wirkungen der Kobaltammoniakbasen mitteile, werde ich des Vergleiches wegen erst anführen, was über die Wirkung der Kobaltsalze, d. h. über die spezifische Ionenwirkung des Kobalts, vorliegt. Zu bemerken ist, daß das Kobalt, während es in den gewöhnlichen Salzen zweiwertig ist, in den untersuchten Metallammoniakverbindungen als dreiwertiges Metall auftritt.

Ziemlich ausführliche Mitteilungen über die Wirkung der Nickel- und der Kobaltsalze sind von Stuart[1]) veröffentlicht worden, der jedoch wesentlich das Nickel zum Gegenstand seiner Untersuchungen machte. Über das Kobalt teilt er mit, daß es auf dieselbe Weise wirke, daß seine Toxizität indes nur zwei Drittel der vom Nickel gefundenen zu sein scheine; seine Kobaltversuche sind aber nicht zahlreich genug, um bestimmte Zahlen feststellen zu können, weshalb ich selbst für eine Reihe verschiedener Tiere die Dosis minima letalis bestimmte. Ich bemerke hier, daß die untersuchten Verbindungen überall, wo in dieser Abhandlung anderes nicht angegeben ist, subkutan injiziert wurden.

1) The Journal of Anatomy and Physiology. Bd. XVII. S. 89; etwas verkürzt in diesem Archiv. Bd. XVIII. S. 151.

Meine Untersuchungen an Fröschen führte ich in den Herbstmonaten September und Oktober aus. Ich benutzte ausschließlich Esculenten und wandte zur Injektion eine nach Stuarts Angabe dargestellte Lösung zitronensauren Kobalt-Natriums an. Stuart gibt als Dosis minima letalis für Frösche 43 mg pro kg an, während Heubner[1]) als D. m. l. für Sommerfrösche 75 mg Co pro kg fand. Ich fand als D. m. l. 66 mg Co pro kg. Die Erscheinungen, welche die Frösche während der Vergiftung zeigen, finden sich bei Stuart und Heubner besprochen. Da diese Untersucher aber nicht näher erwähnen, bei welchen Dosen die von ihnen genannten Erscheinungen auftreten, werde ich meine Froschversuche mit Kobalt etwas eingehender erörtern.

Bei Dosen von 8—15 cg Co pro kg (1—2 mal die D. m. l.) färben sich die Tiere dunkel und werden sie zuweilen etwas stille, sonst sind sogleich keine auffallenden Symptome zu beobachten. Nach Verlauf von 5—6 Tagen werden die Tiere sehr schlaff und paretisch, und nach 8—12 Tagen sterben sie.

Bei Dosen von 20—30 cg pro kg (3—4 mal die D. m. l.) erschlaffen die Tiere gleich ein wenig, erholen sich aber bald. Krämpfe und Muskelzittern habe ich bei solchen Dosen nicht beobachtet. Nach 1—2 Tagen werden die Tiere sehr schlaff, und sie sterben im Laufe von 2—4 Tagen.

Bei großen Dosen, 50—100 cg pro kg (8—16 mal die D. m. l.), bemerkt man sogleich entschiedene Betäubung. Nach 1—2 Stunden treten unkoordinierte Muskelzuckungen und darauf heftige tetanische Krämpfe ein. Hierauf folgt nun eine deutliche, dann und wann von tetanischen Krämpfen unterbrochene Parese. Der Tod tritt meistens nach Verlauf von 1—2 Tagen ein.

Für Ratten gibt Stuart als D. m. l. 13 mg Co pro kg an (als $^2/_3$ der D. m. l. des Nickels berechnet), ich dagegen fand 20 mg Co. Bei etwas kleineren Dosen zeigen die Tiere keine Erschlaffung und Mattigkeit. Bei Dosen von 30—40 mg pro kg sterben die Tiere nach 15 Minuten bis 1 Stunde, meistens nach ziemlich heftigen Krämpfen.

Nach Stuarts Berechnung soll die D. m. l. für Meerschweinchen 16 mg Co pro kg betragen. Meine Versuche ergaben dieselbe Zahl. Bei solchen oder etwas größeren Dosen fallen die Tiere nach Verlauf weniger Minuten auf die Seite um und können sich kaum regen. Die Atmung wird langsam, die Reflexe werden träge. Nach

1) Arch. internat. de Pharmacodynamie. Bd. IX. S. 339.

Reizung, z. B. nach starkem Schütteln werden die Tiere ein wenig wach, versinken aber bald wieder in den vorigen Zustand. Der Tod tritt im Laufe von 12—24 Stunden ein.

Bei Kaninchen ruft Kobalt nach Stuart erst einen paralytischen Zustand hervor; darauf können gesteigerte Reflexerregbarkeit, Muskelzuckungen und Krämpfe eintreten. Die D. m. l. soll nur 4 mg Co pro kg betragen.

Ich habe diese Wirkungen der Kobaltsalze angeführt, um sie mit der Wirkung der Kobaltammoniakverbindungen vergleichen zu können. Bei der Besprechung der letzteren behandle ich erst die ein dreiwertiges, darauf die ein zweiwertiges und schließlich die ein einwertiges positives Radikal enthaltenden Verbindungen.

Hexamminverbindungen.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich Hexamminkobaltchlorid $[Co(NH_3)_6]Cl_3$; dieser Stoff bildet große, braungelbe Kristalle und ist in 20 Teilen Wasser löslich. Ich untersuchte seine Wirkungen an Fröschen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen.

Bei Fröschen ruft dieser Stoff eine typische Curarewirkung hervor. Spritzt man einem Frosche 1 cg Hexamminkobaltchlorid in einen Lymphsack ein, so hören nach wenigen Minuten die Bewegungen des Tieres auf, nach 6—7 Minuten ist jeder Reflex verschwunden, und hat die Atmung aufgehört. Es ist hier von einer Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen die Rede, was sich leicht nachweisen läßt, indem man auf bekannte Weise die eine Arteria femoralis unterbindet und die Verbindung z. B. in den Lymphsack des Rückens injiziert. Die Reizung der N. ischiadicus an beiden Seiten wird jetzt nur Kontraktion der Muskeln der unterbundenen Extremität bewirken, während bei direkter Reizung die Muskeln an beiden Seiten sich auf normale Weise kontrahieren werden. Taucht man die nicht unterbundene Extremität in eine schwache Säurelösung ein, so entstehen äußerst lebhafte Bewegungen der unterbundenen Extremität, die sensitiven Nerven und die Reflexzentren des Rückenmarks sind also — ebenso wie nach Curare — nicht gelähmt. Die kleinste Dosis, die völlige Curarisierung erzeugt, beträgt 20 cg pro kg. Bei 10 cg pro kg hörten die Bewegungen der Tiere auf, und die Reflexe erloschten oder wurden minimal, wogegen die Atmung, wenn auch schwach, andauerte. Bei 2—2,5 cg pro kg boten die Tiere keine entschiedenen Anzeichen einer Lähmung dar, doch kann man auch bei dieser Dosis eine

deutliche Curarewirkung feststellen, wenn man nach der von Boehm[1]) angegebenen Methode durch eine Reihe Öffnungsinduktionsschläge den N. ischiadicus reizt, so daß alle zwei Sekunden ein Induktionsschlag ausgelöst wird, und man die Muskelkontraktionen auf einen sehr langsam rotierenden Cylinder aufzeichnet. Es erweist sich, daß die aufgezeichnete Reihe von Muskelkontraktionen, die „Ermüdungsreihe", weit kürzer ist, d. h. sich über einen weit kürzeren Zeitraum erstreckt, als bei einem normalen Tiere. Bei Dosen von 1,5 cg pro kg und weniger sind die Ermüdungsreihen normal.

Während diese Wirkung des Hexamminkobaltchlorids also völlig mit dem übereinstimmt, was man vom Curare findet, zeigt der weitere Verlauf der Vergiftung ganz anderes Verhalten. Bei Dosen von 40—50 cg pro kg werden die Tiere nicht wieder restituiert. Sie liegen ohne Atmung und ohne Reflexe da; während der ersten Tage kann man durch die Brustwand beobachten, daß das Herz kräftig arbeitet, und daß die Anzahl der Kontraktionen fast die normale ist, darauf wird die Herzarbeit aber schwächer, und der Tod tritt nach 5—6 Tagen ein. Bei Dosen von 20 cg pro kg zeigen die Tiere den Tag nach der Injektion deutliche Atmung und Reaktion. Bei Dosen von 10 cg pro kg kann das Tier am zweiten Vergiftungstage den Kopf erheben und die Glieder spontan bewegen. Dann zeigt sich aber eine Erscheinung, durch die diese Verbindung sich von anderen Stoffen mit Curarewirkung unterscheidet, es stellen sich nämlich Muskelzuckungen ein. Diese sind fascikulärer Natur, später treten aber auch heftige klonische Muskelzuckungen auf. Die Muskelzuckungen können nach Dosen entstehen, die keine wahrnehmbare Curarewirkung geben, z. B. nach 1 cg pro kg. Sie rühren nicht von einer Wirkung auf das Zentralnervensystem her, sondern von einer Wirkung auf periphere Organe. Da ich in dieser Abhandlung zunächst einen Vergleich der Wirkungen der verschiedenen Kobaltammoniakverbindungen anzustellen wünsche, werde ich mich indes hier nicht auf eine nähere Untersuchung über die Ursache dieser Muskelzuckungen einlassen, die durch keine andere der vielen von mir untersuchten Kobaltammoniakverbindungen hervorgerufen werden, wogegen ich diese Verhältnisse in einer sich eng an die vorliegende anschließenden Abhandlung besprechen werde.

Bei größeren Dosen, 8—10 cg pro kg, entwickeln sich in einem späteren Stadium der Vergiftung tetanische Krämpfe. Nachdem die Curarewirkung zurückgetreten ist, liegen die Tiere mit Muskel-

1) Dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 16.

ıckungen und fechtenden Bewegungen hin. Sie sind imstande prünge auszuführen, diese sind aber unsicher und kurz. Der Unterib ist aufgetrieben, und es entsteht Decubitus am Sternum. —14 Tage nach der Injektion treten typische tetanische Anfälle ıf, die dem Tetanus nach Strychninvergiftung durchaus ähnlich nd. Diese wiederholen sich mehrmals im Laufe des Tages; sie ıtstehen am leichtesten durch Berührung, stellen sich aber auch)ontan ein. Die Ursache ist in einer Wirkung auf die Medulla)inalis zu suchen, denn schneidet man dem Frosche während eines rampfanfalles den Kopf ab, so dauert der Tetanus fort, wogegen ieser nach Destruktion des Rückenmarks sogleich aufhört. Oft erben die Tiere nach wenigen Anfällen, häufig dauern diese aber ngere Zeit hindurch, 8 Tage oder noch länger an, und man sieht ınn nicht selten, daß die Tiere sich wieder erholen. Dosen von) cg pro kg führen gewöhnlich den Tod herbei und sind als Dos. in. let. zu betrachten. Die tetanischen Krämpfe beobachtete ich im eptember und Oktober an einer größeren Anzahl von Fröschen. ı einigen Fällen zeigten dieselben sich nur andeutungsweise, wogegen eine gesteigerte Reflexerregbarkeit sich stets nachweisen ließ. ei Winterfröschen gelingt es nur selten, die tetanischen Krämpfe ervorzurufen. Bei Dosen unter 7 cg pro kg treten die Krämpfe icht auf.

Bei Fröschen erzeugen die Hexammminkobaltverbindungen lso erst eine Curarewirkung, darauf fascikuläre-klonische Muskelıckungen, und nach angemessenen Dosen treten dann zu einem päteren Zeitpunkte wegen einer Einwirkung auf das Rückenmark etanische Krämpfe ein.

Auch an anderen Kaltblütern injiziert, zeigt das Hexammin-obaltchlorid im ersten Stadium seiner Wirkung ganz dasselbe Verıalten wie das Curare. Herr Dr. Straub, Privatdozent in Leipzig, ıt während eines Aufenthalts an der zoologischen Station zu Neapel nige derartige Versuche angestellt und mir diese gütigst zur Vergung gestellt. So wurde Torpedo ocellata durch Hexamminkobaltlorid ganz ebenso wie durch Curare gelähmt. Ferner erwies es ch sowohl bei diesem Tiere als bei anderen Selachiern, daß die o kg zur völligen Curarisierung erforderliche Dosis doppelt so groß t als die für Frösche gefundene, was ganz mit den für Curare gendenen Verhältnissen übereinstimmt. Bei den Selachiern bemerkte an, ebenso wie nach Curare, eine deutliche Wirkung auf die Geäße, namentlich trat dies bei der Torpedo hervor, die nach kleinen Verletzungen stark blutete. Eine Reihe wirbelloser Tiere (Maja

squinado, Squilla mantis, Sipunculus nudus) erwiesen sich — w gegen Curare — gegen Hexamminkobaltchlorid ganz immun.

Ratten.

Ich führte eine größere Reihe von (17) Versuchen aus, um d Dos. min. let. des Hexamminkobaltchlorids für Ratten bei subkutan Injektion zu bestimmen. Das Gift wurde unter die Rückenhaut i jiziert. Bei kleineren Dosen als 1 cg pro kg lebten die Tiere, n in einem Falle trat nach 0,8 cg pro kg der Tod nach 8 Tagen e Nach 1 cg pro kg blieben 2 Tiere am Leben, während 2 na 5—6 Tagen starben. Bei noch größeren Dosen starben sämtlic Tiere, und auch hier verlief die Vergiftung langsam. Die Tie wurden schwach und matt, verloren bedeutend an Gewicht, und ih Bewegungen wurden sehr unsicher. Sie zitterten heftig, und häu traten kurz vor dem Tode Krämpfe ein. Selbst bei Dosen v 5—10 cg pro kg stellte der Tod sich erst nach Verlauf von 24 Stu den ein, und selbst bei diesen großen Dosen wurde kein Curarestadiu beobachtet. Der Grund hierzu ist in schneller Ausscheidung u verhältnismäßig langsamer Resorption des Stoffes zu suchen, de injiziert man letzteren ins Peritoneum, wodurch die Resorption g wiß erheblich beschleunigt wird, so entsteht ein ganz anderes Bi So starben nach intraperitonealer Injektion von 67, 33 und 25 r pro kg 3 Ratten im Laufe von 5, bezw. 6 und 8 Minuten. Fast s fort nach der Injektion entstand eine Lähmung des Vorderkörpe darauf Lähmung des Hinterkörpers. Die Tiere lagen reaktionsl da, mit schwacher Atmung, die im Laufe weniger Minuten aufhör Es handelt sich hier, wie aus den Kaninchenversuchen ersichtlic um eine echte Curarevergiftung.

Meerschweinchen.

Ich habe eine größere Reihe von Messungen unternommen, u die Toxizität dieser Verbindung für Meerschweinchen zu bestimme Auf die an diesen Tieren ausgeführten Toxizitätsbestimmungen le ich besonderes Gewicht, da ich hier mit einem sehr gleichmäßigen Tie material arbeitete. Die zu dieser Versuchsreihe angewandten Mee schweinchen hatten nämlich — ebenso wie alle anderen bei vc liegender Arbeit benutzten Meerschweinchen — sämtlich dasselb Gewicht, 500 g, und stammten alle von demselben Orte her, nä lich aus dem staatlichen Seruminstitut zu Kopenhagen, das m gütigst die erforderlichen Tiere zur Verfügung stellte. Die Me sungen ergaben folgendes Resultat:

Dosis pro kg		Dosis pro kg	
5 mg	lebt	11,1 mg	† nach ca. 15 h.
6 "	"	13,3 "	† " " 15 h.
7 "	"	13,3 "	† " " 15 h.
8 "	"	14,3 "	† " " 52 h.
8,3 "	"	20 "	† " " 29 h.
8,7 "	"	20 "	† " 6 h.
9,1 "	"	25 "	† " 10 h.
9,5 "	"	40 "	† " 4 h.
10 "	"	67 "	† " > 6 h.
10 "	† nach ca. 15 h.	100 "	† " 0 h. 7′
11,1 "	† " " 7 h.		

Die Injektion wurde in obenstehenden Versuchen subkutan am Bauch oder Schenkel vorgenommen. Dosis minima letalis war 1 cg pro kg. Der Tod trat ziemlich schnell ein (nach einigen Versuchen, die ich angestellt habe, tritt der Tod beträchtlich später ein, wenn das Gift unter die Rückenhaut injiziert wird). Bei Gaben von 1—4 cg pro kg sind die Tiere mitunter sogleich ein wenig matt, während sie im Laufe der ersten Stunden sonst nichts Abnormes darbieten. 3—6 Stunden nach der Injektion treten Krämpfe von entschieden tetanischem Charakter auf. Die Krämpfe können spontan erscheinen, werden aber am leichtesten durch Berührung hervorgerufen. In diesem Stadium konnte man außerdem fortwährend fascikuläre Zuckungen der Muskeln, namentlich der Rückenmuskeln fühlen. Nach dem Tode findet man die Hinterbeine der Tiere in der Extensionsstellung. Nach 67 mg pro kg erschlaffte das betreffende Tier fast sogleich vollständig und wurde es fast reflexlos, die Atmung wurde oberflächlich und langsam, ca. 12 pro Minute. Nach 20 Minuten wurde die Atmung besser und kehrten die Reflexe zurück; das Tier starb erst nach 6 Stunden. Augenscheinlich handelt es sich um eine Curarewirkung, deren Intensität nicht hoch genug stieg, um das Tier zu töten.

Kaninchen.

Kaninchen sind gegen die besprochene Hexamminverbindung mehr widerstandsfähig als Ratten und Meerschweinchen. So betrug die Dos. min. let. bei subkutaner Injektion unter der Rückenhaut ca. 35 mg pro kg. Bei dieser und bei etwas größeren Dosen zeigten die Tiere anfangs nichts Abnormes, erst im Laufe der folgenden Tage erschienen fascikuläre Zuckungen der Muskeln und schließlich krampfhafte Streckungen. Die Tiere starben nach Verlauf von ca. 3 Tagen. Bei Dosen von 25 mg und darunter zeigten die Tiere meistens nichts

auffallend Abnormes. Ich unternahm ferner einige Kaninchenversuche mit intravenöser Injektion von Hexamminkobaltchlorid. Es erwies sich, daß man hierdurch leicht vollständige Curarisierung hervorzurufen vermag. Ich führe einige dieser Versuche an.

Versuch 1. Kaninchen, Gewicht 2850 g. Trachealkanüle und Kanülen in der Carotis und der V. jugularis.

Zeit	Blutdruck in mm	
2 h. 28 m.	101	Inj. intravenös 2 cg Hexamminkobaltchlorid. Die Respiration wird etwas schwach.
2 h. 32 m.	100	Die Respiration bleibt etwas schwach.
2 h. 34 m.	—	Inj. 2,5 cg, worauf die Respiration einen Augenblick aufhörte, dann aber wieder in Gang kam. Der Blutdruck stark schwankend.
2 h. 35 m.	—	Inj. 1,5 cg. Krämpfe, worauf die Respiration aufhörte. Künstliche Respiration.
2 h. 41 m.	—	Schwache spontane Resp. Die künstl. Resp. hört auf.
2 h. 44 m.	107	Inj. 2 cg. Die Resp. hört auf. Künstl. Resp.
2 h. 50 m.	105	Schwache spontane Resp. Die künstl. Resp. hört auf.
2 h. 52 m.	101	Inj. 3 cg. Die Resp. hörte sofort auf. Wieder künstl. Resp.
2 h. 58 m.	84	Schwache spontane Resp. Die künstl. Resp. wird fortges.
3 h.	84	Inj. 3 cg. Keine spontane Respiration.
3 h. 06 m	75	Vagusreizung bei Rollenabstand 17 cm gibt deutliche Wirkung aufs Herz.
3 h. 07 m.	75	Inj. 3 cg.
3 h. 12 m.	65	Vagusreizung gibt nur schwache Wirkung.
3 h. 13 m.	65	Inj. 3 cg (im ganzen 20).
3 h. 16 m.	58	Vagusreizung gibt kaum eine Wirkung, selbst bei Rollenabstand = 0. Reizung des bloßgelegten N. ischiadicus gibt selbst bei sehr starken Induktionsströmen keine Wirkung, während die Muskeln sich nach Reizung auf normale Weise kontrahieren. Keine Spur spontaner Respiration.
4 h. 03 m.	—	Man sieht jetzt Spuren spontaner Respiration. Die künstliche Respiration wird fortgesetzt.
4 h. 11 m.	55	Vagusreizung mit deutlicher Wirkung.
4 h. 21 m.	—	Versuchsweise wird die künstliche Respiration unterbrochen, die spontane Respiration stockt aber schnell. Die künstliche Respiration wird fortgesetzt.
4 h. 50 m.	—	Spontane Respiration. Das Tier wird losgebunden und in Watte eingehüllt.
8 h.	—	Die Respiration jetzt ziemlich lebhaft. Durch Reizung des N. ischiadicus mit schwachen Strömen entsteht Kontraktion der Muskeln. Dann und wann krampfhaftes Hin- und Herwerfen.

Das Tier starb den nächsten Morgen 10 h.

Versuch 2. Kaninchen, Gewicht 1560 g. Trachealkanüle, Kanüle in der Carotis und in der V. jugularis. Doppelseitige Vagotomie.

Zeit	Blutdruck in mm	
11 h. 16 m.	105	Reizung des linken peripheren Vagusstumpfes bei Rollenabstand 9 cm. Kräftige Wirkung (Fig. 1).

Zeit	Blutdruck in mm	
1 h. 18 m.	105	Im Laufe von 2 Min. werden 3 cg Hexamminkobaltchlorid intravenös injiziert. Hiernach hört die Respiration auf, es wird künstliche Respiration eingeleitet. 11 h. 24 m. spontane Respiration, Unterbrechung der künstlichen Respiration.
11 h. 26 m.	117	Inj. 2 cg. Die Resp. stockt sofort. Künstl. Resp.
11 h. 29 m.	98	Vagusreizung. Die Wirkung jetzt weit geringer (Fig. 2).
11 h. 32 m.	94	Keine Andeutung spontaner Respiration. Inj. 2 cg.
11 h. 37 m.	57	Inj. 2 cg. Hexamminkobaltchlorid.
11 h. 43 m.	47	Vagusreizung mit nur schwacher Wirkung.
11 h. 47 m.	47	Inj. 2 cg.
11 h. 53 m.	43	Vagusreizung. Nur schwache Wirkung.
11 h. 55 m.	43	Inj. 2 cg.
11 h. 59 m.	41	Vagusreizung. Nur Andeutung einer Wirkung.
12 h. 02 m.	41	Inj. 2 cg (im ganzen 15 cg Hexamminkobaltchlorid).
12 h. 07 m.	40	Vagusreizung. Keine Wirkung auf die Blutdruckkurve (Fig. 3). Nach Kompression der Aorta abdominalis durch die Bauchwand hindurch steigt der Blutdruck auf 61 mm.
12 h. 45 m.	41	Vagusreizung ohne Wirkung. Keine Andeutung spontaner Respiration.
1 h. 30 m.	40	Bei Unterbrechung der künstlichen Respiration beobachtet man sehr schwache spontane Respiration, die indes schnell aufhört. Die künstl. Respiration wird fortgesetzt.
2 h. 15 m.	41	Ziemlich gute spontane Resp. Die künstl. Resp. hört auf.
2 h. 53 m.	44	Vagusreizung. Entschiedene Wirkung (Fig. 4).

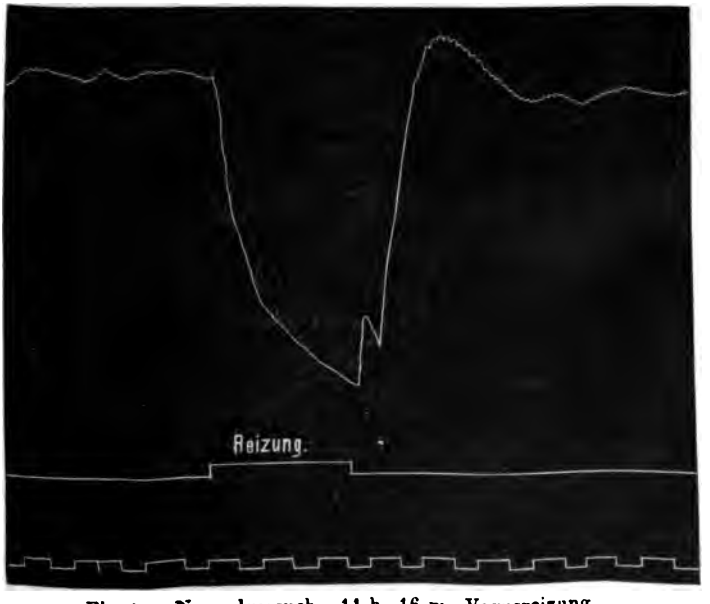


Fig. 1. Normalversuch. 11 h. 16 m. Vagusreizung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Hexamminkobaltchlorid auch bei Warmblütern die peripheren motorischen Nervenendigungen, dagegen aber nicht die Muskeln lähmt. Die Atmung stockt, kehrt aber wieder zurück, wenn künstliche Atmung hinreichend lange unterhalten wird. Sonderbare Übereinstimmung mit dem Curare zeigt das Hexamminkobaltchlorid hinsichtlich seiner Wirkung auf die hemmenden Vagusendigungen im Herzen, die durch hinlänglich große Dosen gelähmt werden (siehe die Figuren). Große Dosen von Hexamminkobaltchlorid bewirken ein Sinken des Blutdruckes. Dies rührt — ebenso wie beim Curare — von einer Erweiterung der Gefäße her, was ich im Versuche 2 nachwies, indem die Kompression der Bauchaorta eine bedeutende Zunahme (50 Proz.) des Blutdruckes hervorrief. Mehr direkt untersuchte ich dieses Verhalten am isolierten Kaninchenherzen nach der von mir angegebenen Methode.[1]) Es erwies sich, daß das Hexamminkobaltchlorid keine hervortretende Wirkung auf das isolierte Herz übt; das genannte Sinken des Blutdruckes muß daher auf einer Erweiterung der Gefäße beruhen.

Was endlich das Schicksal dieses Stoffes im Organismus betrifft, ist es mir an Kaninchen gelungen, denselben nach subkutaner Injektion im Harn wiederzufinden. Ich bediente mich hierbei des Umstandes, daß die Hexamminkobaltsalze in Wasser ziemlich leicht löslich, in Weingeist unlöslich sind und in wässeriger Lösung durch Salpetersäure gefällt werden. Einem 2045 g wiegenden Kaninchen wurden 13,6 cg Hexamminkobaltchlorid subkutan injiziert. Das Tier wurde sehr matt, die Atmung oberflächlich, weshalb ich eine Trachealkanüle einführte und kürzere Zeit hindurch künstliche Atmung unterhielt. Der Harn wurde während 3 Stunden angesammelt, darnach auf dem Wasserbade abgedampft, im Exsiccator getrocknet, wiederholt mit Alkohol ausgezogen, um den Harnstoff zu entfernen, und darauf in einer geringen Menge Wasser gelöst. Die gelbfarbige Lösung wurde mit Salpetersäure gefällt, wodurch ein kristallinischer Bodensatz erschien, der mit Alkohol gewaschen wurde. Dieser Bodensatz enthielt Kobalt (färbte die Boraxperle blau), und eine wässerige Lösung gab die den Hexamminkobaltsalzen eigentümlichen Reaktionen, indem mit Salpetersäure ein gelber, kristallinischer, mit Natriumquecksilberchlorid ein chamoisfarbiger Bodensatz und mit Platinchlorid und Schwefelsäure ein Bodensatz von großen

1) Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 158.

gelbfarbigen sechsseitigen kristallinischen Tafeln entstand. Bei einem Frosche rief die Injektion dieser Lösung erst die Curarewirkung, darauf fascikuläre Muskelzuckungen hervor, hatte also ganz dieselbe Wirkung wie das Hexamminkobaltchlorid.

Aquopentamminverbindungen.

Zu diesen Untersuchungen benutzte ich das Aquopentammin-kobaltsulfat (Roseokobaltsulfat) $[H_2O \cdot Co(NH_3)_5] (SO_4)_{1\frac{1}{2}} + 1\frac{1}{2}H_2O$, ein hochrotes Kristallpulver, das sich in ca. 100 Teilen kalten Wassers löst.

Auf Frösche wirkt diese Verbindung nicht stark giftig. Bei 20—25 cg pro kg sieht man nur unbedeutende, schnell vorübergehende Mattigkeit. Nach 50 cg pro kg werden die Tiere sehr matt, nach 75 cg erschlaffen sie völlig und werden fast reaktionslos, und bei letzterer Dosis gibt Reizung des N. ischiadicus keine Muskelkontraktion, während die Muskeln durch direkte Reizung leicht zur Kontraktion gebracht werden. Diese Verhältnisse wurden mittels Ermüdungsreihen näher untersucht. Es zeigte sich, daß die Ermüdungsreihe nach 17 cg pro kg von der normalen nur wenig verschieden war, nach 33 cg erstreckte die Ermüdungsreihe sich nur über einen Zeitraum von 7, nach 40 cg nur über einen Zeitraum von 3 Minuten. Nach 75 cg pro kg wird, wie bereits gesagt, durch Reizung des Nervs keine Muskelkontraktion ausgelöst. Diese Verbindung hat also Curarewirkung, aber eine weit schwächere als die Hexamminverbindungen. Muskelzuckungen wie die bei den Hexamminverbindungen besprochenen bemerkt man nie. Die Dos. min. let. für Frösche ist ca. 1 g pro kg. Der während der ersten Tage nach der Injektion entleerte Harn hat dieselbe rosenrote Farbe wie die injizierte Verbindung, weshalb wohl anzunehmen ist, daß diese, jedenfalls zum Teil, unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird.

Für Ratten war die Dos. min. let. 17 cg pro kg (1 Tier lebte nach 13 cg; nach 17 cg starb von 2 Tieren das eine; 5 Tiere, denen 20—25 cg pro kg injiziert wurden, starben sämtlich). Der Tod tritt in den meisten Fällen erst mehrere Tage nach der Injektion ein. Bei Dosen, die nicht viel höher sind als die Dos. min. let. bieten die Tiere während der ersten Tage nichts Auffälliges dar. Krämpfe oder Muskelzuckungen wurden nicht beobachtet. Schon 12—15 Minuten nach der Injektion nahm der Harn die der injizierten Verbindung eigentümliche rosenrote Farbe an, die Verbindung wird also sicherlich auch hier zum wesentlichen Teil mit dem Harn ausgeschieden.

Für Meerschweinchen fand ich als Dos. min. let. 8,3 cg pro g (1 Tier lebte nach 7 cg; nach 8,3 cg starb von 2 Tieren das eine; Tiere, denen 10—20 cg pro kg injiziert wurden, starben sämtlich). ei Dosen von 9—12 cg pro kg lebten die Tiere in den meisten ällen mehrere, bis 9, Tage lang und zeigten sich während der sten Tage nur wenig beeinflußt, nach Verlauf von 2—4 Tagen entanden aber in den meisten Fällen tetanische Krämpfe ganz desilben Charakters wie bei den Hexamminkobaltverbindungen.

Die Aquopentamminverbindungen zeigen also mit Bezug auf ihre irkung zum Teil denselben Charakter wie die Hexamminverbinngen, sind aber weit schwächere Gifte als letztere.

Diaquotetramminverbindungen.

Diese Verbindungen lassen sich, wie genannt, als Hexamminverindung auffassen, in welchen zwei Ammoniakgruppen mit H_2O ertauscht sind. Ich benutzte das Diaquotetramminkobaltsulfat $H_2O)_2Co(NH_3)_4](SO_4)_{1½} + 1½H_2O$, ein rotfarbiges, ziemlich leichtsliches Salz.

Diese Verbindung hat nur wenig hervortretende Wirkungen. rösche boten nach Injektion von 75 cg pro kg nichts Abnormes ar. Der Harn wurde stark rot.

Auch Ratten und Meerschweinchen wurden äußerst wenig ffiziert. 2 Ratten überlebten die Injektion von 50, bezw. 67 cg pro g. Eine Ratte, der man 1 g pro kg subkutan injizierte, bot anfangs nichts Abnormes dar, wurde aber im Laufe von 12 Stunden sehr matt und starb nach 24 Stunden.

Zwei Meerschweinchen, denen 1 g pro kg injiziert wurde, blieben am Leben und boten, einige Erschlaffung ausgenommen, nichts Abnormes dar. Ein Meerschweinchen zeigte nach Injektion von 125 cg pro kg keine wesentliche Veränderung im Laufe der ersten 24 Stunden, wurde darauf aber schlaff, bekam krampfhaftes Zittern und starb ca. 40 Stunden nach der Injektion.

Die Diaquotetramminkobaltsalze sind also schwache Gifte, die etwa 100 mal schwächer als die Hexamminverbindungen wirken.

Verbindungen mit zweiwertigem positiven Radikal.

Chloropentamminverbindungen.

Unter diesen Verbindungen untersuchte ich das Chloropentamminkobaltnitrat $[ClCo(NH_3)_5](NO_3)_2$, ein Salz, das sich in ca 100 Teilen kalten Wassers mit kirschroter Farbe löst.

Auf Frösche hat diese Verbindung ziemlich starke Wirkungen. Nach 14 cg pro kg wurden die Tiere deutlich matt, nach 25 cg schlaff

und zum Springen unfähig Nach 50 cg führten die Tiere keine Bewegungen mehr aus, und Reflexe ließen sich kaum nachweisen. Das Bild einer Lähmung war also weit stärker als beim Aquopentamminkobaltsulfat, und nach dem Bilde stand zu erwarten, daß das Chloropentamminkobaltnitrat ein weit kräftigeres Curaregift als jene Verbindung sei. Untersucht man aber die Verhältnisse mittels der Ermüdungsreihen, so erweist es sich, daß die beiden Stoffe in dieser Beziehung fast gleich stark wirken. Nach 33 cg Chloropentamminkobaltnitrat pro kg war die Ermüdungsreihe etwas verkürzt, nach 40 cg erstreckte sie sich nur auf 15, nach 50 cg nur auf 3 Minuten. Nach Injektion von 70 cg pr. kg entstand keine Muskelzuckung durch Reizung des Nervs. Chloropentamminkobaltnitrat besitzt also eine Curarewirkung von fast derselben Stärke wie das Aquopentamminsulfat. Da das Bild der Lähmung nach ersterer Verbindung indes um so weit stärker hervortritt, so ist anzunehmen, daß sich hier außer der Curarewirkung auch eine Lähmung des Zentralnervensystems geltend macht. Die Dos. min. let. beträgt 50 cg pro kg. Nach kleineren Dosen schwindet die Lähmung im Laufe von 1 bis 2 Tagen, und die Tiere zeigen nun eine eigentümliche Veränderung ihrer Stellung, indem die unteren Extremitäten krampfhaft aufwärts gezogen werden, so daß die Fersen sich auf dem Rücken des Tieres berühren. Die Stellung ist dem Bilde ähnlich, das Boehm[1]) von der Baryumvergiftung beschrieben hat. Die genannte Veränderung der Stellung, die dem Tiere das Springen erheblich erschwert, kann 14 Tage oder länger andauern. Der Harn färbt sich nach Injektion dieser Verbindung rot.

Für Ratten ist die Dos. min. let. 10 cg pro kg. Während sich bei den oben besprochenen Verbindungen im Laufe der ersten Stunden nach der Injektion keine hervortretenden Zeichen einer Vergiftung darbieten, werden die Ratten nach Injektion dieses Stoffes schnell matt und schlaff und nach ca. 10—15 Minuten zur Bewegung unfähig. Der Tod tritt im Laufe einiger Stunden unter dem Bilde einer Lähmung ein.

Namentlich an Meerschweinchen ist aber die narkotische Wirkung dieses Stoffes augenfällig. Injiziert man einem Meerschweinchen 7 cg pro kg oder mehr, so erschlafft das Tier nach 5—6 Minuten, es fällt auf die Seite um und liegt so mit langsamer Atmung da. Die Reaktionen sind träge und schwach. Rüttelt man das Tier auf, so kann es sitzen und auch ein paar Schritte vorwärts machen,

1) Dieses Archiv. Bd. III. S. 216.

fällt aber bald wieder auf die Seite um. Wird die Atmung sehr langsam und oberflächlich, so observiert man nicht selten leichte Krämpfe. Die Tiere können 12 Stunden und länger in diesem Zustande dahinliegen und sind, wenn sie die Vergiftung überleben, während der folgenden Tage sehr matt. Ein Bild dieser Art hat keine Ähnlichkeit mit dem bei der Curarevergiftung beobachteten, es handelt sich hier — ebenso wie bei den Froschversuchen — sicherlich um eine Lähmung des Zentralnervensystems. Die Dos. min. let. beträgt für Meerschweinchen 8.3 cg pro kg.

Außer den Chloropentamminverbindungen untersuchte ich aus dieser Reihe auch die Wirkung der Nitropentamminkobaltverbindungen (Xanthokobaltverbindungen), die entstehen, wenn man im komplexen Ion der Chloropentamminverbindungen Cl mit NO_2 vertauscht. Das benutzte Salz Nitropentamminkobaltchlorid $NO_2.Co(NH_3)_5]\ Cl_2$ ist in ca. 40 Teilen Wasser mit starker gelber Farbe löslich. Im Gegensatz zu allen früher erwähnten Verbindungen erzeugt dieser Stoff durch Zusetzung zum Blut eine Methämoglobinbildung. Durch Eintreten in das komplexe Ion $[NO_2.Co(NH_3)_5]$ hat die Gruppe NO_2 so seine methämoglobinbildenden Eigenschaften auf dieselbe übertragen. (Daß die Gruppe NO_2 Methämoglobinbildung zu erzeugen vermag, ohne als freies Ion aufzutreten, kennt man übrigens ja auch von anderen Verbindungen, z. B. dem Amylnitrit.) Die methämoglobinbildende Fähigkeit des Nitropentamminkobaltchlorids ist indes nur eine schwache, und ich war nur imstande, dasselbe in vitro, nicht aber an Tieren nachzuweisen. Die Wirkung dieser Verbindung ist übrigens ähnlicher Natur wie die von den Chloropentamminverbindungen gefundene, sowohl die narkotische als die toxische ist aber mehr hervortretend.

Untersuchungen an Fröschen ergaben, daß das Nitropentamminkobaltchlorid schwache Curarewirkung hat, nahezu von derselben Stärke wie die Chloropentamminverbindungen. Die Dos. min. let. ist 50 cg pro kg. Nach dem Verschwinden des narkotischen Stadiums, das hier von längerer Dauer ist als bei der vorigen Verbindung, zeigen die Tiere die früher genannte eigentümlich geänderte Stellung der unteren Extremitäten. Nach Injektion dieses Salzes nimmt der Harn mehrere Tage hindurch die starkgelbe Farbe der Verbindung an.

Bei Ratten und Meerschweinchen ist ebenfalls die lähmende Wirkung stark hervortretend. Für Ratten ist die Dos. min. let. ca. 67 mg pro kg; meistens sterben die Tiere im Laufe einiger Stunden. Für Meerschweinchen beträgt die Dos. min. let. 50 mg pro kg (2 Tiere bleiben am Leben nach 40, bezw. 45 mg, 3 Tiere

starben nach 50, bezw. 60 und 67 mg pro kg). Schon ca. 5 Minuten nach der Injektion werden die Tiere schlaff und wie betäubt, und nach den angeführten Dosen sterben sie im Laufe von 12—40 Minuten, indem die Atmung immer schwächer wird und zuletzt aufhört. Zuweilen sieht man einzelne leichtere Krampfanfälle.

Chloroaquotetramminverbindungen.

Diese Verbindungen entstehen, wenn man in Chloropentammin-verbindungen eine Ammoniakgruppe mit H_2O vertauscht. Rücksichtlich ihres chemischen Verhaltens schließen diese Verbindungen sich den Pentamminverbindungen eng an. Ich gebrauchte Chloroaquotetramminkobaltchlorid $[Cl(H_2O)Co(NH_3)_4]\ Cl_2$, ein Salz, das sich mit schöner rotvioletter Farbe in ca. 40 Teilen Wasser löst.

Es erwies sich, daß diese Verbindung ein sehr schwaches Gift ist. Für Frösche war die Dos. min. let. ca. 2 g pro kg. Bei kleineren Dosen boten die Tiere nur geringe Erschlaffung und leichtes Emporziehen der unteren Extremitäten dar. Der Harn nahm dieselbe rotviolette Färbung wie die injizierte Flüssigkeit an. Nach Injektion von 80 cg pro kg zeigte ein Frosch nichts Abnormes bei Reizung der motorischen Nerven, wie auch die aufgezeichnete Ermüdungsreihe durchaus normales Verhalten wies. Diese Verbindung hat also keine Curarewirkung.

Für Ratten war die Dos. min. let. 40 cg pro kg. Diese Dosis tötete ein Tier im Laufe von 12 Stunden, während 50 cg pro kg ein anderes nach 3 Stunden tötete. Die Tiere wurden nach der Injektion etwas matt, jedoch nicht narkotisiert; sie starben ruhig, ohne Krämpfe. Nach Injektion von 36, bezw. 33 und 20 cg pro kg blieben die Versuchstiere am Leben. Auch bei Ratten nahm der Harn nach Injektion dieser Verbindung eine stark rotviolette Färbung an.

Für Meerschweinchen war die Dos. min. let. 28 cg pro kg. Nach Injektion von 28 und 29 cg starben so 2 Tiere nach Verlauf von 2 Tagen. Die Tiere wurden sogleich sehr schlaff und matt, aber nicht paretisch. Die Atmung wurde nicht besonders beeinträchtigt. Der Tod trat ohne Krämpfe ein. Nach 26, bezw. 25 und 20 cg blieben 3 Versuchstiere am Leben. Auch in diesen Fällen waren die Tiere anfangs stark angegriffen, erholten sich aber schnell.

Tetramminverbindungen.

Die Tetramminverbindungen mit einwertigem positiven Radikal haben, wie erwähnt, die Formel $[X'_2Co(NH_3)_4]X$.

Unter diesen Verbindungen untersuchte ich das Karbonatotetramminkobaltchlorid, das Oxalatotetramminkobaltchlorid und das Dinitrotetramminkobaltnitrat, bei welchen Verbindungen mithin in das komplexe Ion $X'_2 Co(NH_3)_4$ für X'_2 bezw. CO_3, C_2O_4 und $(NO_2)_2$ eintreten.

Karbonatotetramminkobaltchlorid $[CO_3 . Co(NH_3)_4]Cl$ ist ein rotes, in Wasser leichtlösliches Salz. Diese Verbindung ist ein sehr schwaches Gift. Für Frösche kann ich die Dos. min. let. nicht genau angeben. Ein Frosch zeigte nach 3,3 g pro kg (1:300) keine Spur von Parese oder Narkose; der Harn wurde stark rot. Am zweiten Tage erschien das charakteristische Emporziehen der unteren Extremitäten. Am dritten Tage wurde das Tier sehr schwach, und am vierten starb es. Nach Injektion von 2 g pro kg an einem Frosch zeigte die nach Reizung des N. ischiadicus vom Muskel gezeichnete Ermüdungsreihe nichts Abnormes. Diese Verbindung hat also keine Curarewirkung.

Auch bei Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen erwies diese Verbindung sich als sehr wenig toxisch. Für Ratten wurde als Dos. min. let. 56 cg pro kg gefunden, indem 2 Ratten nach 56, bezw. 63 cg pro kg nach Verlauf von 18 und 28 Stunden starben. Anfangs erschienen keine Vergiftungssymptome, ca. 12 Stunden nach der Injektion wurden die Tiere aber sehr matt und zitterten heftig. Es fand sich kein Zeichen einer Narkose. Nach kleineren Dosen (50 und 40 cmg pro kg) zeigten die Tiere nichts Abnormes.

Für Meerschweinchen beträgt die Dos. min. let. ungefähr 67 cg pro kg, indem ein Tier 7 Tage nach der Injektion dieser Dosis starb. Vier Tiere, denen man 84, bezw. 50, 40 und 28 cg pro kg injizierte, blieben alle am Leben. Am ersten Tage saßen diese Tiere ein wenig stille, sonst boten sie aber nichts Abnormes dar.

Auch Kaninchen werden durch diesen Stoff nur sehr wenig beeinflußt. Um dessen Wirkung auf den Blutdruck zu untersuchen, wurden im Laufe von 42 Minuten einem Kaninchen 50 cg pro kg, in mehrere Dosen geteilt, in die V. jugularis injiziert. Die Atmung war während des ganzen Versuches kräftig und lebhaft, bei der letzten Injektion bekam das Tier einen Krampfanfall. Nachdem es losgebunden war, zeigte es keine Spur von Narkose und überlebte den Versuch. Der Blutdruck wurde nur wenig beeinflußt, während des Versuches sank er ca. 20 mm. Das Herz arbeitete am Schlusse des Versuchs regelmäßig und kräftig, die Frequenz war fast unverändert. Auch hier nahm der Harn die charakteristische rote Farbe der injizierten Verbindung an.

Oxalatotetramminkobaltchlorid $[C_2O_4 . Co(NH_3)_4]Cl$ zeigte eine etwas größere Toxizität als die vorhergehende Verbindung, das Bild der Vergiftung war aber wesentlich dasselbe. Die Dos. min. let. ist für Ratten 20 cg pro kg. Bei dieser und etwas größeren Dosen trat der Tod im Laufe von 1—2 Tagen ein. Die Tiere verhielten sich stille, es fanden sich aber keine Zeichen einer Narkose. Der Tod trat ohne Krämpfe ein.

Für Meerschweinchen fand ich als Dos. min. let. 33 cg pro kg. Ein Meerschweinchen starb nach dieser Dosis im Laufe von 22 Stunden, ein anderes nach 50 cg pro kg im Laufe von ca. 14 Stunden. Die Tiere wurden nicht sogleich besonders stark angegriffen, nach 6—8 Stunden wurden sie aber schlaff und zitterten, die Atmung wurde angestrengt, keuchend und langsam; es fanden sich keine Zeichen einer Narkose. Kurz vor dem Tode traten ziemlich heftige Krämpfe ein. Dosen von 28 und 20 cg pro kg führten nicht zum Tode.

Dinitrotetramminkobaltnitrat $[(NO_2)_2 Co(NH_3)_4]NO_3$ (Flavokobaltnitrat) wirkt stärker toxisch. Für Frösche ist die Dos. min. let. ca. 1 g pro kg. Bei dieser Dosis tritt der Tod nach Verlauf von 4—5 Tagen ein. Bei großen Dosen gewahrt man einige Erschlaffung, jedoch keine Parese oder Narkose. Nach der erwähnten Methode aufgezeichnete Ermüdungsreihen zeigen selbst nach sehr großen Dosen durchaus normale Verhältnisse; diese Verbindung hat also — ebenso wie die Karbonatotetramminverbindung — keine Curarewirkung. Das eigentümliche Emporziehen der unteren Extremitäten, das wir bei mehreren dieser Verbindungen besprochen haben, tritt hier selbst nach kleineren Dosen sehr stark hervor, so sieht man bei Fröschen nach 1/4 der minimalen tödlichen Dosis ein sehr heftiges Emporziehen, das länger als 3 Wochen andauern kann. Der Harn nimmt während der ersten Tage nach der Injektion die charakteristische gelbe Farbe der Verbindung an.

Für Ratten fand ich als Dos. min. let. 17 cg pro kg. Die Tiere erschlafften nach Dosen von 20 cg oder darüber rasch und starben nach Verlauf weniger Stunden.

Für Meerschweinchen ist die Dos. min. let. weit geringer, nämlich 6,3 cg pro kg (2 Tiere lebten nach 5,6 und 6,3 cg, 7 starben nach 6,3, 7,1, 8,3, 10, 12, 14 und 16 cg pro kg). Die Tiere wurden schnell ziemlich elend, saßen zusammengekauert und schrien bei Berührung. Es entstanden weder Krämpfe noch Parese. Später nahm die Mattigkeit immer mehr zu, und der Tod trat ohne Krämpfe ein.

Nach 7—16 cg pro kg trat der Tod erst nach Verlauf von 12 Stunden bis 3 Tagen ein.

Kaninchen werden durch diese Verbindung nicht stark beeinflußt. Um die Wirkung auf den Blutdruck zu untersuchen, wurden einem Kaninchen im Laufe von 47 Minuten 12 cg pro kg in die Vena saphena injiziert. Die Atmung wurde hierauf etwas langsam, stockte aber nicht. Nach dem Losbinden war das Kaninchen etwas schlaff, vermochte jedoch zu sitzen und bot kein Zeichen einer Narkose dar. Das Tier überlebte den Versuch. Der Blutdruck änderte sich durch Injektion der genannten Dosis nur sehr wenig, und das Herz arbeitete während des ganzen Versuches regelmäßig und kräftig.

Wie das Nitropentamminkobaltchlorid ist auch diese Verbindung imstande, Oxyhämoglobin in Methämoglobin umzubilden, und die Umbildung geschieht hier leichter in vitro. Nach subkutaner Injektion von 20 cg pro kg an einer Ratte gelang es mir ferner, ca. 1 Stunde später Methämoglobin im Blute zu konstatieren.

Die durch die 3 Tetramminverbindungen hervorgerufenen Bilder der Vergiftung stimmen also ganz gut miteinander überein. Bei allen fehlt die Curarewirkung. Auch wird keine narkotische Wirkung gefunden, nach den Dinitrotetramminverbindungen kann man zwar einige Schläfrigkeit, jedoch keine eigentliche Narkose beobachten. Da die Verschiedenheit der 3 Verbindungen darauf beruht, daß in das komplexe Ion $[X_2Co(NH_3)_4]$ verschiedene, zweiwertige Säurereste eintreten, scheint ein Umtausch dieser Faktoren auf den Charakter der Wirkung dieser Stoffe also keinen wesentlichen Einfluß zu üben. Dagegen hat die Natur dieses Säurerestes bedeutenden Einfluß auf die Toxität dieser Verbindungen, wie aus folgender Tabelle über die Dos. min. let. für Ratten und Meerschweinchen hervorgeht.

	Karbonatotetrammin-kobaltchlorid	Oxalatotetrammin-kobaltchlorid	Dinitrotetrammin-kobaltnitrat
Ratten	56 cg	20 cg	17 cg
Meerschweinchen .	67 cg	33 cg	6,3 cg

Bei subkutaner oder intravenöser Injektion von Lösungen nicht ätzender Salze hat es sich bekanntlich erwiesen, daß die elektronegativen Komponenten der Salze, die als freie Kationen auf den Organismus wirken werden, in der Mehrzahl der Fälle keine stark toxischen Eigenschaften besitzen. Zu den Ausnahmen gehören die

Radikale C_2O_4 und NO_2, indem die mit diesen gebildeten Salze selbst bei ganz indifferenten Metallen starke Gifte sind. Es zeigt sich nun von den untersuchten Tetramminverbindungen, daß die genannten Radikale, wenn sie als Bestandteile in komplexe Ionen eintreten, diesen eine größere Toxizität mitzuteilen vermögen, als man bei anderen, analog gebauten Verbindungen findet, in welche keine hervortretend toxischen Radikale eintreten. Ein ganz ähnliches Verhalten hat man hinsichtlich der Pentamminverbindungen nachgewiesen, wo das Nitropentamminkobaltchlorid eine bedeutend größere Toxität zeigte als das Chloropentamminkobaltchlorid. Indem ich nun dazu schreite, die Wirkungen der verschiedenen Gruppen der von mir untersuchten Verbindungen miteinander zu vergleichen, werde ich deshalb die Nitro- und die Oxalatoverbindungen unberücksichtigt lassen, da sich bei diesen augenscheinlich besondere Verhältnisse geltend machen.

In nachstehender Tabelle finden sich die Doss. min. let. der verschiedenen untersuchten Verbindungen zusammengestellt.

	Frosch		Ratte		Meerschw.	
	D. min. let. pro kg	Co der D. m. l. pro kg	D. min. let. pro kg	Co der D. m. l. pro kg	D. min. let. pro kg	Co der D. m. l. pro kg
Kobaltosalze	—	66 mg	—	20 mg	—	16 mg
Verb. mit dreiwertig. pos. Radikal						
Hexamminkobaltchlorid $[Co(NH_3)_6]Cl_3$	10 cg	22 mg	1 cg	2,2mg	1 cg	2,2 mg
Aquopentamminkobaltsulfat $[H_2O \cdot Co(NH_3)_5](SO_4)_1\,1/2 + 1\,1/2\,H_2O$	100 cg	178 mg	17 cg	30,3mg	8,3 cg	15 mg
Diaquotetramminkobaltsulfat $[(H_2O)_2Co(NH_3)_4](SO_4)_1\,1/2 + 1\,1/2\,H_2O$	—	—	100 cg	175 mg	125 cg	219 mg
Verb. mit zweiwertig. pos. Radikal						
Chloropentamminkobaltnitrat $[Cl \cdot Co(NH_3)_5](NO_3)_2$	50 cg	98 mg	10 cg	19 mg	8,3 cg	16 mg
Chloroaquotetramminkobaltchlorid $[Cl \cdot H_2O \cdot Co(NH_3)_4]Cl_2$	200 cg	476 mg	40 cg	95 mg	28 cg	66 mg
Verb. mit einwertig. pos. Radikal						
Karbonatotetramminkobaltchlorid $[CO_3 \cdot Co(NH_3)_4]Cl$	—	—	56 cg	148 mg	67 cg	177 mg

Für jede Tierart finden sich 2 Zahlenreihen. Die erste gibt die Dos. min. let. pro Kilogramm für das betreffende Tier, die zweite die in dieser Dosis enthaltene Kobaltmenge an. Man sieht sofort, daß der Kobaltgehalt dieser Verbindungen mit ihrer Giftigkeit in keiner Relation steht. Vergleichen wir ferner

die Giftwirkung der Kobaltammoniumverbindungen mit der der Kobaltsalze, so erweist es sich, daß bei derselben Kobaltmenge einige der Kobaltammoniakverbindungen weit mehr, andere weit weniger toxisch sind als die Kobaltsalze; so ist, wenn wir beim Vergleiche vom Kobaltgehalte ausgehen, Hexamminkobaltchlorid für Meerschweinchen 7 mal stärker toxisch, Diaquotetramminkobaltsulfat 14 mal schwächer toxisch als die Kobaltsalze. Es findet sich an diesem Punkte also keine Übereinstimmung der Kobaltammoniakverbindungen mit den Kobaltsalzen. Auch mit Bezug auf das Vergiftungsbild haben wir keine Züge gefunden, die diesen beiden Gruppen gemeinschaftlich wären.

Die in der Tabelle angeführten Formeln der untersuchten Kobaltammoniakverbindungen zeigen, daß diese sämtlich im Molekül 1 Atom Kobalt enthalten. Da die Zahlen der zweiten Reihe die in der Dos. min. let. pro Kilogramm enthaltene Kobaltmenge der verschiedenen Verbindungen angeben, wird also das Verhältnis zweier Zahlen dieser Reihe den reziproken Wert der relativen molekularen Toxizität der betreffenden Verbindungen bei subkutaner Injektion ergeben. Um 1 kg Meerschweinchen zu töten, ist von Hexamminkobaltchlorid eine Menge erforderlich, die 2.2 mg Co enthält, und von Diaquotetramminkobaltsulfat eine Menge, die 219 mg Co enthält. Bei subkutaner Injektion wirkt 1 Molekül Hexamminkobaltchlorid also 100 mal stärker toxisch als 1 Molekül Diaquotetramminkobaltsulfat. Die molekulare Toxizität der verschiedenen Verbindungen mit der Toxizität (der Dos. min. let.) des Hexamminkobaltchlorids für die verschiedenen Tiere zur Einheit findet sich in folgender Tabelle angeführt.

	Frosch	Ratte	Meerschweinchen
Hexamminkobaltchlorid	1	1	1
Aquopentamminkobaltsulfat	0,112	0,073	0,147
Diaquotetramminkobaltsulfat	—	0,012	0,010
Chloropentamminkobaltnitrat	0,204	0,111	0,135
Chloroaquotetramminkobaltchlorid . .	0,042	0,023	0,033
Karbonatotetramminkobaltchlorid . .	—	0,015	0,012

Die verschiedenen Kobaltammoniakverbindungen zeigen nicht nur eine höchst verschiedene Toxizität, sondern auch ihre Wirkungsweise ist je nach der chemischen Konstitution der verschiedenen Stoffe eine höchst verschiedene. Einen gemeinsamen, für die ganze Reihe gültigen Charakter habe ich nicht gefunden. Wir wollen jetzt untersuchen, wie verschiedene Konstitutionsänderungen Änderungen

mit Bezug auf die physiologischen Wirkungen dieser Stoffe hervor rufen.

Die Hexamminkobaltsalze enthalten das dreiwertige, kom plexe Kation $Co(NH_3)_6$, welches ihren wirksamen Bestandteil bilde Diese Verbindungen sind starke Gifte, die bei Fröschen eber so wie das Curare eine Lähmung der peripheren motorische Nervenendigungen und später, nach dem Schwinden de Lähmung, fascikuläre und klonische Muskelzuckunge bewirken. Später erscheinen Krämpfe, durch Reizun und gesteigerte Reflexerregbarkeit der Medulla spinali hervorgerufen. Auch bei Warmblütern beobachtet ma Curarewirkung, namentlich nach intravenöser Injektion, und auc hier treten — besonders charakteristisch beim Meerschweinchen - tetanische Krämpfe auf, deren Ursprung sicherlich i der Medulla spinalis zu suchen ist.

Wird in den Hexamminverbindungen eine Ammoniakgruppe m H_2O vertauscht, so entstehen die Aquopentamminverbindunge deren wirksamer Bestandteil das komplexe Kation $(H_2O)Co(NH_3$ ist. Dieser Umtausch verändert durchaus die physiologische Wirkur der Verbindung. Die molekulare Toxizität wird stark ver mindert; so ist sie für Ratten ca. 14 mal, für Meerschweinche ca. 7 mal geringer als die der Hexamminverbindungen. D Aquopentamminverbindungen zeigen bei Fröschen nu schwache Curarewirkung, und nach deren Aufhören erfolge keine Muskelzuckungen. Bei Meerschweinchen entstehen i einem späten Stadium der Vergiftung tetanische Krämpf ebenso wie nach den Hexamminverbindungen, jedoch nur nach we größeren Dosen, als die letzteren erfordern.

Werden in den Hexamminverbindungen 2 Ammoniakgruppe mit $2H_2O$ vertauscht, so erhält man die Diaquotetrammir verbindungen. Diese sind sehr schwache Gifte, ihre mol kulare Toxizität ist ca. 100 mal geringer als die der Hexammi verbindungen. Sie erzeugen weder Curarewirkung noc Tetanus.

Durch Umtausch einer Ammoniakgruppe gegen H_2 im dreiwertigen Radikal $Co(NH_3)_6$ wird die Toxizität d letzteren also bedeutend vermindert, und seine charakte ristischen Wirkungen werden weniger hervortreten oder verschwinden. In noch höherem Grade geschie dies, wenn 2 Ammoniakgruppen gegen $2H_2O$ umgetausc werden.

Die Chloropentamminverbindungen enthalten als wirksamen Bestandteil das zweiwertige Radikal $Cl.Co(NH_3)_5$. Diese Verbindungen besitzen fast dieselbe molekulare Toxizität wie die Aquopentamminverbindungen und haben, ebenso wie diese, schwache Curarewirkung, außerdem aber auch eine deutliche narkotische Wirkung auf das Zentralnervensystem. Bei Fröschen rufen sie eine eigentümliche Veränderung der Stellung der Hinterbeine hervor.

Wird in den Chloropentamminverbindungen eine Ammoniakgruppe mit H_2O vertauscht, so erhält man Chloroaquotetramminverbindungen, die das wirksame Radikal $Cl.H_2O.Co(HN_3)_4$ enthalten. Die molekulare Toxizität ist 4—5 mal geringer als die der Chloropentamminverbindungen, und die bei diesem anwesende narkotische Wirkung und schwache Curarewirkung ist hier verschwunden. Durch Umtausch einer Ammoniakgruppe gegen H_2O im zweiwertigen Kation $Cl.Co(NH_3)_5$ wird also die Toxizität vermindert und verschwinden die charakteristischen Wirkungen ganz dem analog, was wir von den Hexamminverbindungen fanden.

Als Typus der Tetramminverbindungen mit einwertigem Radikal wurde das Karbonatotetramminkobaltchlorid untersucht, das als wirksamen Bestandteil das einwertige Kation $CO_3.Co(NH_3)_4$ enthält. Die molekulare Toxizität dieser Verbindung ist 70—80 mal geringer als die der Hexamminverbindungen. Tetanische Krämpfe, narkotische Wirkung und Curarewirkung werden nicht angetroffen. Bei Fröschen beobachtet man das unter den Pentamminverbindungen besprochene charakteristische Emporziehen der unteren Extremitäten.

Aus dem Angeführten geht deutlich hervor, daß die chemische Konstitution des komplexen Kations, die Anzahl der Ammoniakgruppen und H_2O-Gruppen desselben und die Natur der in einige der komplexen Radikale eintretenden Säurereste auf die Wirkungsweise der hier behandelten Kobaltammoniakverbindungen großen Einfluß üben. Dagegen bieten die durch die verschiedenen Stoffe hervorgerufenen Vergiftungsbilder keine gemeinschaftlichen Merkmale dar, die dem in den Verbindungen anwesenden Kobalt zugeschrieben werden können. Die Annahme liegt deshalb nahe, daß es die chemische Konstitution der Verbindungen ist, die für ihre Wirkungsweise entscheidend wird, und daß das in die Verbindungen eintretende Metall nur eine untergeordnete Rolle spielt. Ist dies der Fall, so

steht zu erwarten, daß analog gebaute Metallammoniakverbindungen, in welche andere Metalle eintreten, ähnliche Wirkungen wie die besprochenen Kobaltverbindungen zeigen werden. Derartige, den Kobaltammoniakbasen völlig analoge Ammoniakverbindungen werden von den Metallen Chrom und Rhodium gebildet. Die Chromverbindungen sind etwas unbeständig, weshalb ich nur eine einzelne derselben untersuchte. Die Rhodiumverbindungen sind hingegen sehr beständig. Diese seltenen und sehr kostbaren Verbindungen stellte der Professor Jörgensen mir ebenfalls zur Verfügung.

Rhodiumverbindungen.

Hexamminrhodiumnitrat ist ein weißes, kristallinisches, in ca. 50 Teilen Wasser lösliches Salz. Die durch diese Verbindung bei Fröschen hervorgerufenen Wirkungen sind denen der entsprechenden Kobaltverbindung durchaus ähnlich. Wenige Minuten nach der Injektion werden die Tiere völlig schlaff, darauf verschwinden die Reflexe und hört die Atmung auf. Die Muskeln kontrahieren sich lebhaft bei direkter Reizung, dagegen nicht bei Reizung des zuleitenden motorischen Nervs. Es handelt sich hier also um eine typische Curarewirkung, die nach gleicher Dosis wohl eher etwas stärker ist als bei der entsprechenden Kobaltverbindung. Nach der Curarewirkung treten auch hier die charakteristischen fascikulären klonischen Muskelzuckungen auf. In einem späteren Stadium der Vergiftung beobachtete ich krampfhafte Streckungen der unteren Extremitäten, dagegen keine tetanischen Krämpfe. Dies hat seinen Grund vielleicht darin, daß ich bei den nicht besonders zahlreichen Versuchen, die ich anstellte, möglicherweise nicht die geeigneten Dosen anwandte.

An Meerschweinchen wurden vier Versuche angestellt, die ich in Kürze mitteilen werde.

Nach 11 mg pro kg bot ein Meerschweinchen anfangs nichts krankhaftet dar, am nächsten Tage traten aber entschiedene tetanische Krämpfe und Muskelzittern ein. Starb nach 36 Stunden.

Nach 9 mg pro kg fand ich ein Meerschweinchen 18 Stunden nach der Injektion tot in typischer tetanischer Stellung.

4 Tage nach Injektion von 8 mg pro kg zeigte ein Meerschweinchen Muskelzittern und tetanische Streckungen. Starb am 6. Tage.

Ein Meerschweinchen überlebte die Injektion von 7 mg pro kg und bot nichts Abnormes dar.

Die Dos. min. let. ist also 8 mg pro kg. Man sieht, daß das Vergiftungsbild ganz mit dem übereinstimmt, was wir beim Hexamminkobaltchlorid fanden.

Mit Nitropentamminrhodiumnitrat $[NO_2.Rh(NH_3)_5](NO_3)_2$ wurde nur ein einzelner Versuch an einem Frosche ausgeführt, dem 0 cg pro kg injiziert wurden. Es entstand eine starke Parese, aber eine völlige Aufhebung der Reflexe, wie denn auch die Atmung nicht gänzlich stockte. Reizung des N. ischiadicus gab keine Muskelkontraktion, wogegen die Muskeln sich bei direkter Reizung kontrahierten. Dieser Stoff hat Curarewirkung, indes — ebenso wie das Nitroentamminkobaltchlorid — eine bedeutend schwächere als die entsprechende Hexamminverbindung.

Bei den Versuchen an Meerschweinchen starb ein Tier nach 6 mg pro kg nach Verlauf von 5 Stunden, ein anderes nach 83 mg pro kg nach Verlauf von 2 Stunden. Ein Tier überlebte 40 mg, zwei 73 mg und zwei 71 mg pro kg. Alle Tiere wurden 10—20 Minuten nach der Injektion sehr schlaff, fielen auf die Seite um und konnten nur mit Mühe die Glieder bewegen. Die Atmung wurde angestrengt und langsam, die Reflexe schwach. Das Bild ist ganz dem vom Nitropentamminkobaltchlorid beschriebenen ähnlich, und der Tod trat ebenso wie bei letzterem Stoffe rasch ein. Als Dos. min. let. fand ich 56 mg pro kg — der obigen Versuchsreihe zufolge ist es jedoch nicht unwahrscheinlich, daß der Eintritt des Todes in den betreffenden Versuchen einem Zufall zu verdanken ist, und daß man die Dos. min. let. bei erneuerten Untersuchungen etwas größer finden wird.

Aquopentamminrhodiumnitrat $[(H_2O)Rh(NH_3)_5](NO_3)_2$ ist — ebenso wie die Kobaltverbindungen — ein weit schwächeres Gift als die entsprechende Hexamminverbindung. Bei Fröschen bewirkten 25 cg pro kg keine hervortretenden Symptome. Nach 40 cg pro kg wurde ein Frosch im Lauf von 2 Stunden sehr schlaff und vermochte kaum zu springen. Bei Reizung des N. ischiadicus nach der Methode der Ermüdungsreihen entstanden eine Reihe kleiner, unregelmäßiger Zuckungen, die nur 2 Minuten andauerten. Die Verbindung besitzt hiernach — ebenso wie die entsprechende Kobaltverbindung — schwache Curarewirkung.

Bei den Versuchen mit Meerschweinchen starb ein Tier nach 83 mg pro kg im Laufe von 12 Stunden, ein anderes nach 71 mg pro kg im Laufe von 2 Tagen. Zwei Tiere überlebten 77, bezw. 63 mg pro kg. Die Dos. min. let. kann demnach an 71 mg pro kg gesetzt werden. Während der ersten auf die Injektion folgenden Stunden verhielten die Tiere sich etwas stille, sonst boten sie aber nichts Abnormes dar. Bei einem der überlebenden Tiere trat am 6. Tage ein krampfhaftes Zittern auf. Im Gegensatz zu dem, was ich in

mehreren Fällen bei der entsprechenden Kobaltverbindung bemerkte, wurden aber keine tetanischen Krämpfe beobachtet.

Endlich untersuchte ich das Hexamminchromnitrat $[Cr(NH_3)_6](NO_3)_3$, einen orangegelben, kristallinischen, in ca. 40 Teilen Wasser löslichen Stoff. Die Wirkung dieser Verbindung entspricht genau der Wirkung der analogen Kobalt- und Rhodiumverbindungen. Bei Versuchen an Fröschen fand man nach 25 cg pro kg völlige Curarisierung. Wenn die Curarewirkung schwand, traten bei den Versuchstieren heftige Muskelzuckungen ein, wie nach den entsprechenden Kobaltverbindungen; ebenso wie nach letzteren dauerten die Muskelzuckungen lange an, so wurden sie in einem Falle 10 Tage nach ihrem Beginn beobachtet. 8—14 Tage nach der Injektion hat man krampfhafte Streckungen, dagegen keine tetanischen Krämpfe wahrgenommen.

Meerschweinchen boten bei dieser Verbindung wesentlich dasselbe Vergiftungsbild wie bei den entsprechenden Kobalt- und Rhodiumverbindungen dar. Folgende Versuche wurden ausgeführt:

Ein Meerschweinchen wurde nach 4 cg pro kg sogleich sehr schwach, erholte sich aber schnell. 5 Stunden nach der Injektion entstanden starke tetanische Krämpfe. Nach ca. 12 Stunden trat der Tod ein.

Ein Meerschweinchen starb nach 13 mg pro kg im Laufe von 15 Stunden, ohne genauer beobachtet worden zu sein.

Ein Meerschweinchen zeigte am 4. Tage nach Injektion von 10 mg pro kg leichte tetanische Krämpfe. Starb am 5. Tage.

Ein Meerschweinchen lebte nach 8 mg pro kg, ohne Vergiftungssymptome darzubieten.

In untenstehender Tabelle finden sich zusammengestellt: die Dos. min. let. der untersuchten analogen Verbindungen, ferner deren Molekulargewicht und die Dos. min. let. pro kg als Grammmolekül berechnet. Letzterer Wert entsteht bekanntlich durch Dividieren der Dos. min. let. mit dem Gewicht eines Grammmoleküls der betreffenden Verbindung.

	Dos. min. let. pro kg Meerschweinchen	Molekulargewicht	Dos. min. let. pro kg, berechnet als Grammmolekül
Hexamminkobaltchlorid	10 mg	268	0,00003
Hexamminrhodiumnitrat	8 „	391	0,00002
Hexamminchromnitrat	10 „	340	0,00002
Aquopentamminkobaltsulfat	83 „	333	0,00022
Aquopentamminrhodiumnitrat	71 „	393	0,00018
Nitropentamminkobaltchlorid	50 „	261	0,00019
Nitropentamminrhodiumnitrat	56 „	375	0,00014

Diese Tabelle zeigt, daß die Hexamminverbindungen der drei Metalle hinsichtlich ihrer Toxizität sehr gut miteinander übereinstimmen, und dasselbe gilt dem Vorhergehenden zufolge hinsichtlich des von ihnen hervorgerufenen Vergiftungsbildes. Verändert man in den Hexamminverbindungen des Kobalts und des Rhodiums das wirksame Radikal durch Umtausch einer Ammoniakgruppe mit H_2O, so erweist es sich, daß sowohl die Toxizität als die Wirkungsart der neugebildeten Stoffe sich auf ganz übereinstimmende Weise ändert. Ganz analoge Verhältnisse erscheinen, wenn man in den genannten Hexamminradikalen eine Ammoniakgruppe mit einem Säurerest (NO_2) vertauscht. Was die isolierte Wirkung der drei hier behandelten Metalle betrifft, so wissen wir nichts darüber, wie Rhodiumsalze auf den Organismus einwirken, dagegen ist es bekannt, daß sich durchaus keine Übereinstimmung zwischen der Wirkung der Kobaltsalze und der Chromsalze[1]) findet. Aus diesen Verhältnissen läßt sich wohl mit Sicherheit schließen, daß die Wirkung der hier untersuchten Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den tierischen Organismus durch die chemische Konfiguration dieser Verbindungen bestimmt wird, wogegen das in die Verbindungen eintretende Metall der Wirkung dieser Stoffe kein charakteristisches Gepräge verleiht, sondern in dieser Beziehung von ganz untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

1) Pander, Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat. Bd. II. S. 1.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Über die Wirkung des Hexamminkobaltchlorids auf die motorischen Nerven.

Von

Johannes Bock.

In meiner Abhandlung[1]): „Über die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den tierischen Organismus“ führte ich an, daß eine der untersuchten Kobaltverbindungen, die Hexamminverbindung (zu meinen Untersuchungen wandte ich das Chlorid $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ an), in Fröschen ein eigentümliches und wohl ziemlich vereinzelt dastehendes Vergiftungsbild hervorruft, indem erst eine Lähmung der motorischen Nervenendigungen entsteht, ebenso wie beim Curare, darauf aber nach dem Verschwinden dieser Wirkung heftige Zuckungen der quergestreiften Muskeln auftreten. Da die genannte Abhandlung wesentlich komparativer Natur ist, ließ ich mich dort nicht näher darauf ein, was die Ursache dieser eigentümlichen Wirkung sein könnte, die durch keine andere der untersuchten Kobaltammoniakverbindungen erzeugt wird, da ich diese Verhältnisse in einem speziellen Aufsatze zu behandeln wünschte. Ich werde nun erst eine Beschreibung des Vergiftungsbildes bei Fröschen nach verschiedenen Dosen von Hexamminkobaltchlorid geben.

Nach 20 cg pro kg (1:5000) tritt nach Verlauf von 15—20 Minuten völlige „Curarisierung“ ein. Am folgenden Tage ist die Atmung ziemlich lebhaft, die Tiere sind aber außer stande, sich zu bewegen, und die Reflexe sind sehr träge. Die Muskelzuckungen treten meistens erst am dritten Tage auf. Gewöhnlich sterben die Tiere am fünften oder sechsten Tage.

Nach 10 cg pro kg (1:10000) erschlaffen die Tiere vollständig. Reizung der Haut wird meist nicht durch Muskelbewegungen erwidert. Die Atmung wird sehr schwach, schwindet jedoch nicht gänzlich.

1) Dieses Archiv. Bd. LII. S. 1.

Nach ca. 24 Stunden treten Muskelzuckungen auf, die länger als 4 Tage nach der Injektion andauern können.

Nach 5 cg pro kg (1:20000) ist die Lähmung noch sehr stark ausgesprochen. Die Zuckungen treten ca. 12 Stunden nach der Injektion auf.

Nach 2,5 cg pro kg (1:40000) ist die Lähmung meistens nicht stark ausgesprochen, mittels Ermüdungsreihen nach Boehm kann man aber eine deutliche Curarewirkung konstatieren. Muskelzuckungen kommen 2—6 Stunden nach der Injektion zum Vorschein und werden nach Verlauf von 10—15 Stunden sehr heftig. In 7—8 Tagen schwinden die Zuckungen wieder.

Nach 13 mg pro kg (1:75000) sieht man keine Anzeichen einer Curarewirkung, und die Ermüdungsreihen verhalten sich wie bei normalen Tieren. Die Muskelzuckungen treten nach Verlauf weniger Stunden auf und schwinden nach ein paar Tagen.

Nach 1 cg pro kg (1:100000) erscheinen in wenigen Stunden schwache Muskelzuckungen, die am nächsten Tage verschwunden waren.

Die Muskelzuckungen treten in allen quergestreiften Muskeln auf, am heftigsten aber in den Muskeln der Extremitäten. Anfangs sind die Zuckungen fascikulärer Natur, was sich besonders deutlich zeigt, wenn die Muskeln bloßgelegt werden; später nehmen sie einen klonischen Charakter an, doch kann man auch in diesem Stadium fortwährend fascikuläre Zuckungen beobachten. Nach angemessenen Dosen, z. B. 1:40000, werden die Zuckungen äußerst heftig, und man sieht, wie die ganze Muskulatur ununterbrochen stark zittert.

Das Eigentümliche der Wirkung des Hexamminkobaltchlorids ist also, daß dieser Stoff erst eine Lähmung der motorischen Nervenendigungen und darauf Muskelzuckungen hervorruft, und hierdurch unterscheidet derselbe sich, meines Wissens, von allen anderen Stoffen mit Curarewirkung. Wir werden jetzt näher untersuchen, was die Ursache der besprochenen Muskelzuckungen ist.

Da in den späteren Stadien der Vergiftung Zeichen einer Reizung und gesteigerte Erregbarkeit des Rückenmarks erscheinen (siehe die frühere Abhandlung S. 7), möchte man wohl zunächst annehmen, daß auch die Muskelzuckungen von einer Reizung des Zentralnervensystems herrührten, und daß sie erst zur Geltung kommen könnten, wenn die Curarewirkung zum Teil geschwunden wäre. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie folgende Untersuchungen ergeben:

Durchschneidet man an einem Frosche den Plexus lumbo-sacralis an der einen Seite, und injiciert man darauf Hexamminkobaltchlorid in den Bauchlymphsack, so werden die Zuckungen in der gelähmten und in der normalen Extremität zu gleicher Zeit und mit derselben Stärke eintreten; ebenfalls werden sie zu gleicher Zeit an beiden Seiten schwinden. Bei Kontrolltieren sah ich nach Durchschneidung des Plexus lumbo-sacralis niemals Muskelzuckungen auftreten.

Durchschneidet man an einem Frosche, der nach Injektion von Hexamminkobaltchlorid die genannten Zuckungen zeigt, den N. ischiadicus, so hören zuweilen die Zuckungen kurze Zeit — 10 Minuten bis 1 Stunde — lang in der weiter unten gelegenen Partie auf, erscheinen dann aber wieder mit unveränderter Heftigkeit. Oft tritt dieses kurze Aufhören nicht ein, und die Muskelzuckungen setzen sich sofort nach der Durchschneidung unverändert wieder fort.

Schneidet man einem Frosche, der die genannten Zuckungen zeigt, das eine Bein ab, und bringt man dieses in physiologische Kochsalzlösung, so kann man stundenlang in der abgeschnittenen Extremität Zuckungen beobachten.

Die Muskelzuckungen rühren also nicht von einer Wirkung auf das Zentralnervensystem her, sondern müssen auf einer Wirkung auf die motorischen Nervenstämme, auf die motorischen Nervenendigungen oder auf die Muskeln selbst beruhen. Daß letzteres nicht der Fall ist, läßt sich leicht nachweisen, denn injiciert man einem Frosche, der die erwähnten Zuckungen zeigt, eine kleine Dosis Curare, so verschwinden diese sofort. Versuch 2, S. 33 zeigt dieses Verhalten. Sehr eigentümlich ist es, daß Hexamminkobaltchlorid ganz auf dieselbe Weise wirkt: Die nach Injektion von Hexamminkobaltchlorid auftretenden Muskelzuckungen werden durch eine kleine Gabe desselben Stoffes leicht zum Aufhören gebracht. Ich führe einen derartigen Versuch an:

Versuch 1.

19. März. Esculenta. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 10,000.

23. März, 2 h. 50 m. Das Tier zeigt sehr heftige Muskelzuckungen. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 100,000.

3 h. 25 m. Die Zuckungen unverändert. Die Dosis (1 : 100,000) wird wiederholt.

3 h. 47 m. Nur schwache Spuren von Zuckungen.

4 h. Die Zuckungen völlig verschwunden.

5 h. Die Zuckungen wieder vorhanden, indes sehr schwach.

Die genannten Muskelzuckungen werden also durch eine Wirkung entweder auf die motorischen Nervenstämme oder auf die motorischen

Nervenendigungen hervorgerufen. Daß eine in ganz kleinen Dosen injizierte Metallverbindung eine allgemeine Reizung der motorischen Nervenstämme erzeugen sollte, war indes dem sonst Vorliegenden zufolge als sehr unwahrscheinlich zu betrachten. Ich untersuchte deshalb erst, ob anzunehmen sei, daß die Zuckungen auf einer Wirkung auf die motorischen Nerenendigungen beruhten.

Doch auch auf diese Weise läßt die Sache sich schwerlich erklären. Wir kennen Stoffe wie das Guanidin, das eine Reizung der motorischen Nervenendigungen und infolgedessen Muskelzuckungen hervorruft, welche den durch Hexamminkobaltchlorid erzeugten sehr ähnlich sind. Wir kennen Stoffe, die erst eine Reizung und darauf eine Lähmung der motorischen Nervenendigungen hervorrufen und so erst Muskelzuckungen, darauf „Curarisierung" ergeben; so wirken z. B. das Nikotin und die Tetraäthylammoniumsalze. Eine Verbindung, die erst eine Lähmung und darauf eine lange andauernde Reizung der motorischen Nervenendigungen hervorruft, kennen wir aber nicht, und bei unseren jetzigen Vorstellungen können wir uns auch schwierig einen Stoff denken, der eine solche Wirkung besäße. Übrigens gelang es auch direkt nachzuweisen, daß die Sache sich nicht so verhält: Injiciert man einem Frosche eine geeignete Dosis Hexamminkobaltchlorid, so wird das Tier am folgenden Tage kräftige Muskelzuckungen zeigen. Injiziert man nun eine geringe Dosis Curare, z. B. $^1/_4$—$^1/_6$ der Normalgabe (Tillie[1])), so wird man sehen, daß dieses Tier weit stärker curarisiert wird als ein Kontrolltier, das dieselbe Curaredosis erhalten hat. Aus einer größeren Versuchsreihe führe ich ein Beispiel an.

Versuch 2.

2. September. Einer Esculenta wird Hexamminkobaltchlorid 1 : 40,000 injiziert.

3. September. Das Tier zeigt äußerst heftige Muskelzuckungen.

12 h. 40 m. Injektion von Curare, $^1/_6$ Normaldose.

1 h. 10 m. Die Zuckungen völlig verschwunden, das Tier führt keine spontanen Bewegungen aus.

2 h. 40 m. Völlig schlaff, nur Spuren von Reflexen, Atmung schwach.

7 h. 30 m. Kann die Extremitäten nicht spontan bewegen, den Kopf aber ein wenig erheben. Keine Muskelzuckungen.

4. September. Wie vor der Injektion des Curare. Lebhafte Muskelzuckungen.

Versuch 3 (Kontrollversuch).

3. September, 12 h. 35 m. Einer Esculenta derselben Größe wie im vorhergehenden Versuche wird Curare $^1/_6$ Normaldose injiziert.

1) Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 1.

1 h. 10 m. Kaum beeinflußt.
2 h. Unbedeutend träge, führt jedoch weite Sprünge aus.
7 h. 30 m. Völlig normal.

Untersuchungen mittels Ermüdungsreihen ergaben ein ganz ähnliches Resultat.

Versuch 4.

9 h. 55 m. Esculenta. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 75,000.
12 h. 25 m. Injektion von Curare, 1/10 Normaldose.
2 h. 55 m. Schlaff, kann indes Sprünge ausführen. Es sind deutliche fascikuläre Zuckungen zu gewahren. Das Tier wird getötet.
Die aufgezeichnete Ermüdungsreihe war sehr kurz, 169 Zuckungen.

Versuch 5.

Der Kontrolle wegen injizierte man einer anderen Esculenta die gleiche Curaredosis und tötete 2 1/4 Stunden darauf das Tier. Die aufgezeichnete Ermüdungsreihe zeigte durchaus normale Verhältnisse.

Diese Versuche ergeben mit Sicherheit, daß zu dem Zeitpunkte, wo nach der Injektion von Hexamminkobaltchlorid Muskelzuckungen auftreten, noch ein Rest der lähmenden Wirkung dieses Stoffes auf die motorischen Nervenenden besteht, der sich mit der Wirkung der injizierten kleinen Curaredosis summiert. Beruhten die Zuckungen auf einer Reizung derjenigen motorischen Nervenendigungen, die durch das Curare gelähmt werden, so müßte das Hexamminkobaltchlorid in diesem Stadium gegen das Curare zunächst antagonistisch wirken. In dieser Weise wirken nämlich Substanzen, die fascikuläre Muskelzuckungen wegen einer Reizung der genannten Nervenendigungen hervorrufen, wie dies durch Froschversuche von Putzeys und Swaen [1]) für Guanidin (welches im hohen Grade den Eintritt der Curarelähmung verspätet) und durch Versuche an Warmblütern von Rothberger [2]) für Physostigmin, Nikotin und andere Substanzen gezeigt wurde. Die Muskelzuckungen müssen also entweder auf einer Wirkung an einer anderen Stelle der motorischen Nervenendigungen als dem Angriffspunkte des Curare oder auch auf einer Wirkung auf die motorischen Nervenstämme beruhen.

Letztere Annahme war a priori sehr unwahrscheinlich. Die meisten Gifte, und zwar namentlich diejenigen, die den Charakter der Salze haben, wirken auf die Nervenstämme nur bei direkter Applikation und starker Konzentration. So schreibt Prof. Hans Meyer [3]), der letzte, der eine eingehendere gesammelte Darstellung

1) Pflügers Archiv. Bd. XII. S. 597.
2) Ebenda. Bd. 87. S. 117 und Bd. 92. S. 202.
3) Ergebnisse der Physiologie. 1902. S. 202.

ier Verhältnisse gegeben hat: „Die markhaltigen Nervenstämme l durch ihre Scheide isoliert und im allgemeinen gegen den griff von Giften geschützt, aber keineswegs vollständig. Flüchtige manche in Fetten lösliche Stoffe dringen mehr oder weniger ht, Salze und Alkaloidlösungen meist nur bei genügender Kontration sowie langer und extensiver Einwirkung merklich ein . verändern dann die Funktion der Nerven.“ Hiernach war es ıt sehr wahrscheinlich, daß die durch Hexamminkobaltchlorid vorgerufenen Muskelzuckungen, die nach subkutaner Injektion z kleiner Dosen entstehen können, welche sonst keine anderen giftungssymptome ergeben, von einer Reizung der motorischen venstämme herrühren sollten. Fortgesetzte Versuche zeigten aber noch, daß die Wirkung des Hexamminkobaltchlorids auf diese ise zu deuten ist.

Um dieses Verhalten zu untersuchen, mußte man die Versuche anlegen, daß die motorischen Nervenendigungen vor der Einkung des Giftes geschützt waren, und daß anderseits die motohen Nerven keinen Impuls zur Muskelbewegung aus dem Zentralvensystem erhalten konnten. Ich wandte folgende einfache suchsanordnung an:

Einem Frosche wird an der einen Seite der Plexus lumboalis im Becken durchschnitten. Darauf unterbindet man an derıen Seite die Gefäße dicht oberhalb des Knies und durchschneidet die Haut zirkulär mittels eines glühenden Metalldrahtes. Hierinjiziert man das Gift in den Bauchlymphsack. Als Beispiele re ich aus einer größeren Versuchsreihe einige Versuche an.

Versuch 6.

An einer Esculenta wird die linke untere Extremität wie oben berieben präpariert.

11 h. 5 m. a. m. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 40,000.

12 h. 15 m. p. m. Deutliche Zuckungen sämtlicher Zehen an der Seite, keine Zuckungen an der r. Seite.

2 h. 30 m. p. m. Sehr lebhafte Zuckungen sämtlicher Muskeln erhalb der Unterbindungsstelle an der l. Seite; schwache Muskelkungen an der r. Seite.

11 h. 30 m. p. m. Sehr lebhafte Zuckungen sämtlicher Muskeln. r N. ischiadicus an der linken Seite wird ein wenig oberhalb Unterbindungsstelle durchschnitten. Die Muskelzuckungen der weiter nach unten gelegenen Partie verschwinden augenicklich. Auch am folgenden Morgen sieht man keine Muskelkungen in dieser Partie, dagegen heftige Zuckungen aller anderen skeln.

Versuch 7.

An einer Esculenta wird die l. untere Extremität wie oben präpariert.

5 h. p. m. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 40,000.

10 h. 30 m. p. m. Zuckungen der Muskeln der unterbundenen Partie, sonst keine Zuckungen.

Am nächsten Morgen 10 h. Sehr lebhafte Zuckungen sämtlicher Muskeln. Der N. ischiadicus der l. Seite wird ein wenig oberhalb der Unterbindungsstelle durchschnitten. Die Zuckungen in der weiter nach unten gelegenen Partie hören sofort auf und erscheinen später nicht wieder. Darauf Durchschneidung des N. ischiadicus an der entsprechenden Stelle der r. Seite. 10 Minuten später sieht man, wie früher, lebhafte Zuckungen in der weiter nach unten gelegenen Partie. Die Zuckungen dauern hier mehrere Tage lang unverändert fort.

In einer anderen Reihe von Versuchen durchschnitt ich den Plexus lumbo-sacralis an der einen Seite des Beckens, unterband die Gefäße dicht oberhalb des Knies und durchschnitt hier mit Hilfe des Thermokauters alle Weichteile mit Ausnahme des Nervs, so daß die betreffende Partie nur mittels des Knochens und des Nervs mit dem übrigen Teile des Tieres in Verbindung stand. Als Beispiele führe ich einige Versuche an.

Versuch 8.

An einer Esculenta wird die l. untere Extremität wie oben beschrieben präpariert.

1 h. 45 m. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 40,000 in den Bauchlymphsack.

3 h. 50 m. Lebhafte Zuckungen in dem abgetrennten Teile des l. Beines, sonst bemerkt man keine Zuckungen.

11 h. Lebhafte Zuckungen sowohl in der abgetrennten Extremität als in dem übrigen Teile des Tieres.

Versuch 9.

Esculenta. Die l. untere Extremität wird wie oben präpariert.

11 h. 20 m. a. m. Injektion von Hexamminkobaltchlorid 1 : 25,000.

12 h. 25 m. p. m. Schwache Zuckungen der linksseitigen Zehen.

1 h. 50 m. p. m. Starke Zuckungen der linksseitigen Zehen, sonst keine Zuckungen.

2 h. 20 m. p. m. Lebhafte Zuckungen in der abgetrennten Extremität, sonst keine Muskelzuckungen.

7 h. p. m. Die Zuckungen der abgetrennten Extremität unverändert, beginnende Zuckungen im übrigen Teile des Tieres.

Am folgenden Tage zeigten beide untere Extremitäten lebhafte Muskelzuckungen. Der linksseitige N. ischiadicus wird eben oberhab der Präparationsstelle durchschnitten, die Zuckungen in der abgetrennten Extremität hören augenblicklich auf. Später Durchschneidung des rechtsseitigen N. ischiadicus in derselben Höhe. Die Zuckungen in der weiter nach unten gelegenen Partie dauern unverändert an.

Es treten bei diesen Versuchen also Muskelzuckungen in Teilen auf, die durch Unterbindung oder durch Durchschneidung sämtlicher Weichteile — mit Ausnahme des zuleitenden motorischen Nervs — vor der Einwirkung des untersuchten Giftes geschützt sind. Nach der angewandten Versuchsanordnung können diese Zuckungen nur auf einer Einwirkung des Hexamminkobaltchlorids auf den Stamm des N. ischiadicus beruhen, der das einzige der hier in Betracht kommenden Elemente ist, welches der Einwirkung des Giftes ausgesetzt war. In Übereinstimmung hiermit hörten die Zuckungen in der betreffenden Extremität denn auch sogleich auf, wenn man den N. ischiadicus an der Grenze derjenigen Partie durchschnitt, die vom Gifte affiziert werden konnte, wogegen sie in der anderen, nicht unterbundenen Extremität nach Durchschneidung des Nervs an der entsprechenden Stelle unverändert fortdauerten. Ich habe die genannten Operationen an einer Reihe von Kontrollfröschen ausgeführt, bei diesen entstanden aber niemals Muskelzuckungen.

Daß die Zuckungen im unterbundenen Beine zuerst erscheinen, steht damit in Verbindung, daß das Gift ja auch eine curarisierende Wirkung besitzt. Die Nervenstämme des ganzen Körpers werden sicherlich zu gleicher Zeit vom Hexamminkobaltchlorid beeinflußt; erst wenn die Curarewirkung bis zu einem gewissen Grade geschwunden ist, wird die Reizung der Nervenstämme aber in den übrigen Muskeln des Körpers Zuckungen hervorrufen können.

Auch auf andere Weise kann man dartun, daß die Muskelzuckungen von einer Reizung der motorischen Nervenstämme herrühren. Man durchschneidet an einem Frosche ein wenig oberhalb des Knies sämtliche Teile mit Ausnahme des N. ischiadicus, der bis an die Wirbelsäule frei präpariert und hier losgetrennt wird. Man taucht nun den Nerv in eine schwache Lösung von Hexamminchlorid in physiologischer Kochsalzlösung und bedeckt das Präparat mit einer feuchten Kammer. Nach Verlauf einiger Zeit treten in der abgetrennten Extremität charakteristische Muskelzuckungen ein.

Das Hexamminkobaltchlorid ruft also am Frosch — auch in ganz kleinen, sonst keine Vergiftungssymptome gebenden Dosen — allgemeine fascikuläre-klonische Muskelzuckungen hervor, die durch Reizung der motorischen Nervenstämme erzeugt werden. Eine derartige Wirkung ist wohl kaum von irgend einem anderen Stoffe bekannt.

Schließlich bemerke ich, daß die besprochene Wirkung — wie ich in meiner früheren Abhandlung mit Bezug auf andere Wirkungen der Kobaltammoniakverbindungen nachgewiesen habe —

eine Folge der chemischen Konfiguration der Verbindung ist und von dem in die Verbindung eintretenden Metalle durchaus unabhängig ist. Rhodium und Chrom bilden ganz analoge Hexamminverbindungen. Ich untersuchte die Wirkung des Hexamminrhodiumnitrats $[Rh(NH_3)_6](NO_3)_3$ und die des Hexamminchromnitrats $[Cr(NR_3)_6](NO_3)_3$; in Frösche in sehr kleinen Mengen injiziert, rufen diese Stoffe ebenfalls Muskelzuckungen ganz desselben Charakters wie die besprochenen hervor, und die nähere Untersuchung ergab, daß diese Stoffe ganz ebenso auf die motorischen Nervenstämme wirken wie das Hexamminkobaltchlorid.

III.

ıer den Einfluss der Herzbigeminie auf die Blutcirculation.

Eine kritisch-experimentelle Studie.

Von

Dr. S. Salaghi,

Professor der physikalischen Therapie an der k. Universität Bologna.

II. Mitteilung.

(Mit 8 Abbildungen.)

Der Hauptteil meiner experimentellen Studie wäre damit beendet, ıß ich im Kreislaufsmodelle den P. extrasystolicus so reproduziert ıbe, wie er sich bei Affektionen präsentiert, wo die Differenz in iner Form mehr auffällt, je nachdem die Systole oder die Diastole :s linken Ventrikels (1)[1]) hauptsächlich im Spiele ist.

Bevor ich jedoch weiter gehe, wird es gut sein, diese Nachımung auch auf irgend eine andere Krankheit auszudehnen, welchen der Pulsus bigeminus Abweichungen von den beiden :nannten Haupttypen, wenn auch nicht dem Wesen, so doch der ›rm nach erfährt. Dies gilt besonders für die Insufficienz der ›rtenklappen, mit welcher sich die Autoren und zwar inbezug auf llorhythmie bis jetzt nur wenig beschäftigt haben. Darüber will h kurz in folgendem berichten.

Bei Durchsicht des in der Literatur über diesen Klappenfehler edergelegten graphischen Materials habe ich beobachtet, daß nicht lten die Bigemini verkürzt und daher nicht ventrikulär sind, wo-us ich dann den Schluß ziehen mußte, daß in jenen Fällen der ıthologische Extrareiz nicht am linken Ventrikel seinen Angriffsınkt habe, sondern an anderen Herzabschnitten, die indirekt wegen ›r Schwierigkeit des Abflusses ihres Blutinhaltes gegen den Venikel betroffen sind. Andere Male wirkt die pathologische Ursache n Gegenteil wahrscheinlich auf die vom Herzfehler direkt betroffene telle d. i. den Ventrikel selbst ein und die Bigemini sind un-

1) Diese Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse ser Arbeit.

alten wurden, andererseits dadurch, daß eine schwere Insufficienz Aortenklappen hervorgerufen wurde. Unter solchen Verhältsen hätte der Herzfehler irgend einen anderen Herzabschnitt durch chwerung seiner Funktion geschädigt (Fig. 1). In der Tat ereint die Stauung, die im kleinen Kreislauf als Folge hiervon trat, am Ende der Figur in der Lungenvenenkurve, welche driger wird, sobald die Insufficienz der Klappe behoben wird.

Die Einführung der verfrühten Systolen hatte, ebenso wie die heren Fälle vom diastolischen Typus, die gewöhnliche Steigerung Stauung und des Druckes im Lungensystem zur Folge. Es wäre er überflüssig, diese schon besprochenen Verhältnisse hier nochls anführen zu wollen. Eher wäre es angebracht, die folgenden entümlichkeiten, die an der Aortenkurve zu konstatieren sind, vorzuheben.

Die Extrapulse sind daselbst groß, auch wenn die Extrasystole rk verfrüht ist, d. h. sie verlieren den Charakter des diastolischen pus, der eben in der geringen Größe jener Pulse besteht. Dies lärt sich meines Erachtens dadurch, daß die vorhergehende stole des linken Ventrikels, wenn auch vorzeitig unterbrochen, h wenig geschädigt wurde, weil während derselben der Ventrikel ht von einer, sondern von zwei Seiten gespeist wurde. Die kflußwelle ist hier groß infolge der Schwere des Klappenfehlers.

Weiter wäre zu bemerken, daß während der Herzbigeminie die ße der Hauptpulswellen ein wenig geringer ist, als im folgenden le der Kurve, wo bei Persistenz des Klappenfehlers der Rhyths wieder regelmäßig geworden ist, so daß beim Eintreten der rasystole das diesem Herzfehler anhaftende Merkmal der großen wankungen im Arterienpuls abgeschwächt wird. Der Grund da- ist meiner Ansicht nach der, daß der infolge der Extrasystole teigerte Druck im Lungenkreislauf die Regurgitation durch die ppe verringert. Dieser Effekt ist hier leicht zu erreichen, da Widerstände an der Peripherie des Aortensystems niedrige sind.

Diese beiden im Modellversuch beobachteten Abweichungen len ihr Seitenstück in der klinischen Beobachtung, wie wir weiter en sehen werden.

Um den systolischen Typus des P. bigeminus bei Insufficienz r Aortenklappen nachzuahmen, wurden die Bedingungen des Kreisufssystems zweckgemäß geändert: Die peripheren Widerstände, e die Arbeit der linken Herzkammer erschweren, wurden, wie gebhnlich bei diesem Typus, hoch erhalten (Fig. 2). Außerdem war e erzeugte Insufficienz der Klappe eine geringgradige, so daß die

Folgen des Herzfehlers sich nur am linken Ventrikel geltend machten und die Überlastung des kleinen Kreislaufs vermieden wurde. In der Tat bemerkt man, daß, als der Fehler gegen das Ende der Figur beseitigt wurde, der Druck in den Lungenvenen infolge der Insufficienz der Klappe wenig oder gar nicht gestiegen war. Auf diese Weise entsteht die Extrasystole, während, wie es im Organismus der Fall sein kann, besonders die linke Herzkammer dem

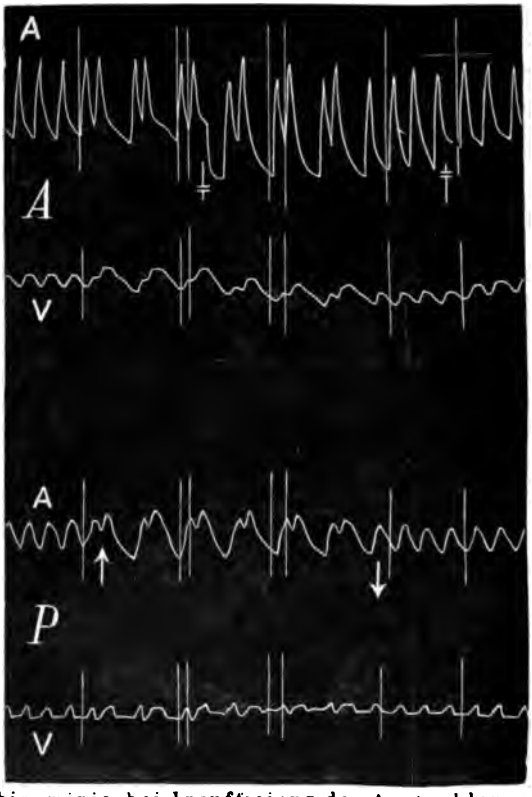


Fig. 2. Herzbigeminie bei Insufficienz der Aortenklappen. Systolischer Typus des P. bigeminus.

↑ = Eintretende Herzbigeminie bei normalem Zustande des Kreislaufsystems. — ‡ = Geringgradige Insufficienz der Aortenklappen. — ↓ = Nach Aufhören der Herzbigeminie. — † = Nach Aufhören der Insufficienz der Aortenklappen.

mechanischen Reiz unterworfen ist. „Unter diesen Umständen, sagt Hering (2), können die Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels besonders gesteigerte sein."

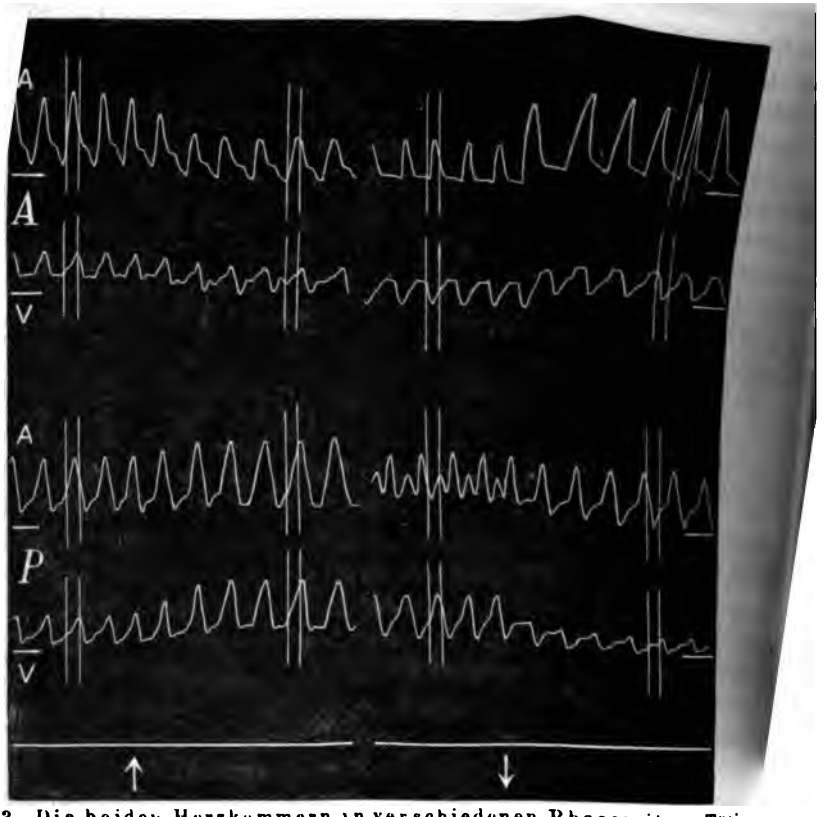
Werden Extrasystolen hervorgerufen, so wird Folgendes beobachtet: Erstens sind die Extrapulse in der Aorta sehr hoch,

ie man sie gewöhnlich beim systolischen Typus beobachtet. eitens bieten die Hauptpulswellen größere Schwankungen , als dies schon ohnehin bei diesem Herzfehler vorzukommen gt, während gleichzeitig der Extrasystole zufolge der Druck den Körpervenen gestiegen ist. Der Grund hierfür liegt darin, , wiewohl die Insufficienz der Klappe eine geringe ist doch weil die Widerstände an der Peripherie sehr hoch sind — Regurgitation von der Aorta her bei der verlängerten Diastole Oberhand gewinnt, keinesfalls aber bei der ungestörten stole. Wie man nun sieht, ist besonders bei dem hier beobachenen Typus von P. extrasystolicus die lange Diastole schädlich. Beim diastolischen Typus dagegen sahen wir, daß die Hauptwellen weniger groß als gewöhnlich waren. Der Grund eines artigen Unterschiedes liegt darin, daß der Druck im ersten Falle Lungensystem, im zweiten Falle jedoch im Aortensystem höher ist. Um zusammenzufassen: Es sind beim P. extrasystolicus bei Inicienz der Aortenklappen und nicht herabgesetzter Herzaktion lie Extrapulse niemals sehr klein, 2. die Hauptpulswellen bald driger bald größer, als wenn keine Allorhythmie besteht. Im Folgenden will ich diesen Herzfehler näher besprechen, und kann dann ein Vergleich mit der klinischen Beobachtung Platz len.

In allen hier besprochenen Versuchen auch in denen, in welchen weichungen in der Form des Pulsbildes sich bemerkbar machten, nte man beobachten, daß die Extrasystole, falls sie verfrüht ng ist, um das Bild der Scheinhemisystolie in einer oder der leren Richtung darzubieten, Stauung und Druck aufwärts von Hindernissen, welche sich dem Stromdurchgange entgegensetzen, mehrt. Dies betrachten wir nach dem eingangs erörterten iterium als eine schädliche Wirkung auf die Circulation.

Es könnten jedoch Bedenken aufsteigen, ob unter den konten von uns gesetzten Bedingungen diese infolge der Extrasystole getretene Drucksteigerung wirklich als ganz und gar schädlicher ekt angesehen werden könne, oder ob sie wenigstens sekundär ht auch irgend eine günstige Seite aufzuweisen hätte, um so eher, n man bedenkt, daß sie einen Faktor darstellt, der an und für schon strebt, die Folgeerscheinungen des Stromhindernisses ugleichen und einer weiteren Steigerung der Stauung hemmend egenzuwirken. Es wäre deshalb der Mühe wert, ein wenig bei er Frage zu verweilen.

lan kann die Einwirkung dieses neuen Faktors näher laufsmodelle studieren und zwar deshalb, weil man bei die eigentümliche auch in der Natur nicht realisierbare Bedingun führen vermag, durch welche das in Rede stehende Mom r in Erscheinung tritt und wobei auch die reciproke Akti r in die Augen fällt, die ihm bei Verminderung der mechanisch geerscheinungen der Herzfehler zufällt.



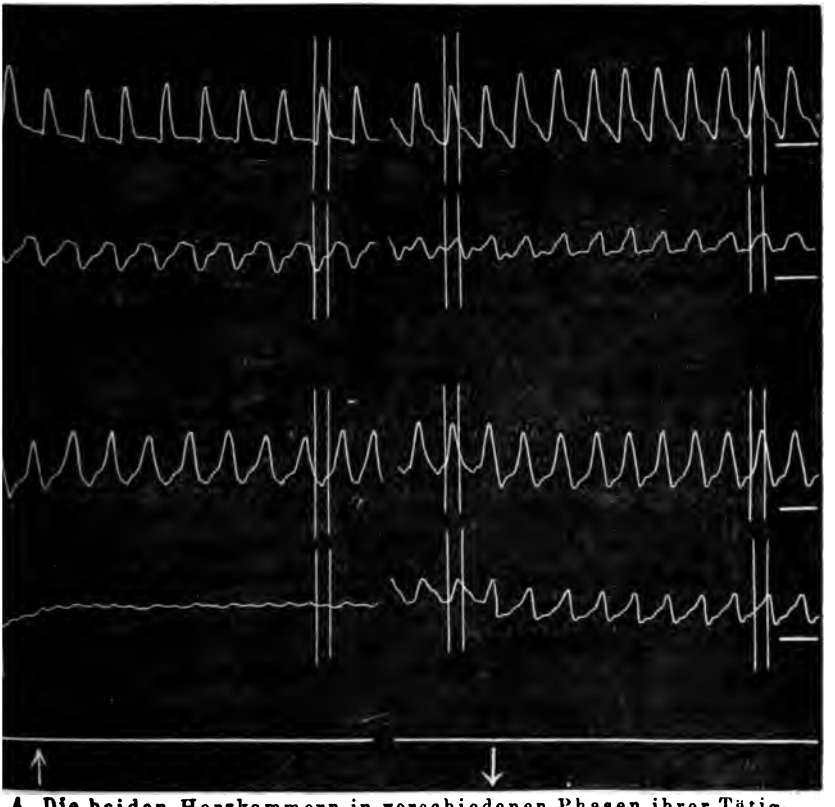
ig. 3. Die beiden Herzkammern in verschiedenen Phasen ihrer Tätigeit associiert, und zwar in gleichen Phasen (gleichzeitige Systolen) in der rsten Kurve, in entgegengesetzten Phasen (alternierende Systolen) in der zweiten Kurve.

↑ = Hochgradige Insufficienz der Mitralis, bestehen geblieben bis ↓.
— — = Niveaulinien an den beiden Enden der Figur.

Wie man aus der Figur ersieht, besteht eine Verspätung in dem Fortschreiten durch die Insufficienz bedingten Rückflußwelle aus den Lungenvenen zur Arteria nonalis, was man an dem doppelten Pulsschlag der letzteren erkennen kann.

Schon lange vorher hatte ich zu Studiumszwecken einige nicht publizierte Untersuchungen vorgenommen, über die ich

ıten möchte, weil sie in gewisser Beziehung sehr lehrreich sind. Experimente, die ich damals unternahm, spiegeln sich in den gebenen Figuren wieder (3, 4, 5). Sie veranschaulichen eine dere Kombination, bei welcher die Ventrikel in entgegen-ıten Phasen ihrer Tätigkeit associiert arbeiten, so daß die le des einen mit der Diastole des anderen zeitlich zusammen-



. 4. Die beiden Herzkammern in verschiedenen Phasen ihrer Tätigt associiert, und zwar in entgegengesetzten Phasen (alternierte Systolen) der ersten Kurve, in gleichen Phasen (gleichzeitige Systolen) in der zweiten Kurve.

↑ = Mittelgradige Stenose der Mitralis, bestehen geblieben bis ↓.
— — = Niveaulinien an den beiden Enden der Figur.

lt, ohne daß jedoch die Dauer der einzelnen Phasen verändert re. Wenngleich es sich auch hier um ungleichzeitige Kontraktion der Herzhälften handelt, so hat doch eine solche Anordnung, wie ht verständlich, nichts mit der Hemisystolie zu tun. Zum gleiche sind in denselben Figuren die korrespondierenden

zieht, befindet sich der andere in Diastole, wenn sich die ppen öffnen, ist die Tricuspidalis offen und ebenso ist die ppe offen, wenn in der folgenden Periode die Pulmonal- sich öffnen. Infolgedessen sind die Druckschwankungen fäßen vermindert, was man bei Vergleich des die normalen se darstellenden Anfangs- und des Endstückes von jeder figuren ersehen kann. Die Funktion der Vorhöfe hat nur rnte Verwandtschaft mit der vorliegenden Anordnung, sei der geringeren Capacität derselben und der geringeren e ihre Wände im Vergleich zu den Ventrikeln haben, sei es Systole erst am Ende der Diastole des Ventrikels erfolgt. r solchen Verhältnissen wirken die beiden in ihrer Funktion it einander verbundenen Herzhälften noch besser den im uftretenden Störungen entgegen. In dem konkreten Falle, ier vor Augen haben, tritt die Drucksteigerung im kleinen , die eine Folgeerscheinung der von uns vorher repro- Vitien des linken Herzens ist, weniger in Erscheinung, da er Diastole dieses Ventrikels, die sie auf diese Weise be- sofort verbraucht wird. Dasselbe würde geschehen mutatis in reciproker Weise bei abnormer Drucksteigerung im reislauf.

illt dies ohne weiteres bei Betrachtung der 3 Figuren auf, n die mittleren Abschnitte, die bei Vorhandensein des Herz- ufgenommen wurden, ins Auge faßt. Sind die beiden en mit entgegengesetzten Phasen zusammengekuppelt, so berlastung des kleinen Kreislaufs geringer, als wenn sie ch gleichen Systolen zusammenarbeiten. Doch ist der Vor- len verschiedenen Herzfehlern verschieden. Er ist gering linsufficienz (Fig. 3), mäßig bei Mitralstenose (Fig. 4), außer- l groß bei Insufficienz der Aortenklappen (Fig. 5), wo es einer vollkommenen Kompensierung kommt. Abgesehen en von Stauungserscheinungen zeigt die Aortenkurve keines- e großen Druckschwankungen, die diesem Herzfehler eigen- ind und die sich in ihrer ganzen Höhe im Verein mit einer len Stauung in der nächstfolgenden Aortenkurve derselben o die Systolen gleichzeitige sind, geltend machen. Nur im omente, wenn die Insufficienz der Klappe erzeugt wird, n eine leichte Pulsveränderung auftreten, die aber sofort ndet.

e auf den ersten Blick überraschende Tatsache erklärt sich nsicht nach durch die große mechanische Wirkung, welche die

Druckverhältnisse im Lungenkreislauf bei Aorteninsufficienz ausüben, indem dieselben die Folgeerscheinungen des Vitiums, die sich eben in der Diastole des linken Ventrikels und zwar hauptsächlich zu Beginn derselben bemerkbar machen, leichter ausgleichen können. Bei der jetzigen Anordnung des Kreislaufes macht sich nun eine solche gegenseitige Aktion viel rascher fühlbar, weil in die Diastole des linken gerade die Systole des rechten Ventrikels fällt und außerdem die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Welle durch die relative Kürze des kleinen Kreislaufs begünstigt ist. Im Organismus selbstverständlich kann die Funktion des linken Vorhofes keine so vollständige direkt kompensatorische Wirkung haben, da die Systole des Atriums nicht — wie dies für diesen Zweck entsprechender wäre — zu Anfang, sondern erst gegen das Ende der Ventrikeldiastole erfolgt, wann nämlich die Rückflußwelle von der Aorta bereits zum größten Teile vorüber ist [1]).

Durch dieses außerordentlich empfindliche Verfahren ist es mir geglückt, in eleganter Weise den direkten Beweis zu führen, daß die gegenseitige Aktion der Drucksteigerung aufwärts von der Mitralklappe inbezug auf die Abschwächung der mechanischen Folgen der Fehler der linken Herzhälfte viel wirksamer bei Insufficienz der Aortenklappe ist, als bei Mitralfehlern. Eine Spur des Überwiegens ihrer Wirkung bei Insufficienz der Aortenklappen kann man auch unter Bedingungen erhalten, die für die Wahrnehmung des betreffenden Phänomens viel ungünstiger sind, nämlich wenn die Kontraktion der beiden Herzkammern gleichzeitig erfolgt. In der Tat hatten wir eine Andeutung davon bei den oben erwähnten Modellversuchen bei Gelegenheit der Herzbigeminie bei demselben Herzfehler und zwar beim diastolischen Typus des P. bigeminus, als eine Überlastung des kleinen Kreislaufes vorhanden war und infolge der verfrühten Systolen noch zunahm. Da sah man, daß beim Entstehen der letzteren die großen Schwankungen in der Aortenkurve (die Hauptpulswellen) ein wenig geringer wurden. Das Entgegengesetzte beobachtete man dagegen bei demselben Herzfehler bei systolischem Typus des P. bigeminus, bei welchem der schon ohnehin hohe Druck im Aortensystem infolge der Extrasystole noch weiter zunahm. — Soweit die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung.

1) Vom aktiven Mechanismus der Schließung der Aorta bei Beginn der Ventrikeldiastole, wie er von Rosenbach angenommen wird, sehe ich hier ab. Zur Kritik darüber siehe: L. Silvagni, Insufficienza delle valvole aortiche e scomparsa del soffio diastolico. Rivista critica di Clinica medica. 1902. H. 11, 12, 13.

Angeregt durch diesen Befund wollte ich noch weiter unter-
n, ob etwas Ähnliches in den graphischen Belegen sich vorfinde,
ıbezug auf Herzbigeminie bei Insufficienz der Aortenklappen
ımelt sind.

Eigentlich sind die in der Literatur registrierten und in unserer
ihlung (3) angeführten Fälle nicht gerade zahlreich, nichts-
weniger finde ich aber doch bei einigen derselben das in Rede
nde Phänomen tatsächlich bemerkbar. Lorain, der die größte
hl von solchen Fällen gesammelt und durch Kurven ver-
ıaulicht hat, hatte schon mehrmals in seiner Arbeit über den

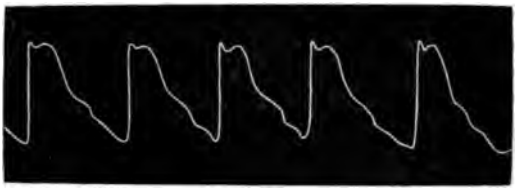


Fig. 6. Insufficienz der Aortenklappen.
P. 65 Jahre alt (nach Lorain[1]).

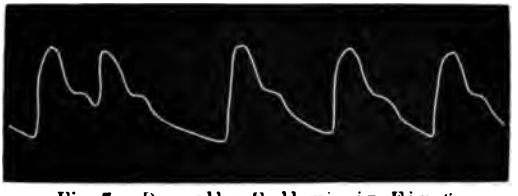


Fig. 7. Derselbe Fall wie in Fig. 6.
Am Anfange der Kurve ein Bigeminus ersichtlich (nach Lorain[2]).

ı es als bemerkenswertes Faktum angeführt — ohne jedoch eine
lärung zu versuchen —, daß während der Anfälle von Palpi-
ɔnen und des gleichzeitigen Auftretens von Herzbigeminie der
ı teilweise die diesem Herzfehler eigenen Merkmale verliere.
ı sieht man auch in den beiden ihm entnommenen Pulskurven
ɜ. 6 und 7): „Dans les moments de trouble, quand le coeur était
xique et que les convulsions cardiaques survenaient, le tracé
ait une déformation qui en rendait moins nets les caractères
ɔifiques“ (4).

Eine ähnliche Änderung in der Form des Pulses scheint in
ɜm anderen von ihm berichteten Falle aufzutreten, in welchem
observait des palpitations avec le type géminé“ (5).

1) P. Lorain, Le pouls. Fig. 340, S. 258.
2) P. Lorain, Loc. cit. Fig. 341, S. 258.

Ein drittes Beispiel, wo das Phänomen beobachtet wurde, findet sich in der Mitteilung von Luzzatto und Patella über den P. bigeminus (6); andere Male dagegen, wie in einer klinischen Beobachtung von Riegel (7) und in einer von Bordoni (8), fehlt diese Änderung in der Form des Pulses. Die übrig bleibenden Fälle der Statistik sind in dieser Hinsicht nicht verwendbar, weil zum notwendigen Vergleiche entweder die regelmäßigen Perioden fehlen, oder aber weil der Puls nicht einmal während derselben die dem Herzfehler eigentümlichen Merkmale darbietet.

Im Lichte der obenerwähnten experimentellen Forschungen erhält dieses Verhalten der Pulsform insofern eine befriedigende Erklärung, als dasselbe, ebenso wie im Modellversuche, in Abhängigkeit von einer Blutdrucksteigerung aufwärts von der Mitralis gebracht werden kann. Unwahrscheinlich ist es hingegen, daß die Form des Pulses von einer Verminderung der Widerstände abwärts von den Aortenklappen d. h. im Aortenbezirke abhängig sei, denn auch diese Verminderung könnte die Regurgitation durch die Klappe verringern, da dann der mechanische Reiz für das Einsetzen der vorhandenen Extrasystole fehlen würde. Erklärt wäre auch dadurch, warum man bei Bigeminie bei diesem Vitium das in Rede stehende Phänomen nicht immer antrifft. Aller Voraussicht nach sollte dasselbe dann eintreten, wenn der Angriffspunkt des Extrareizes nicht der linke Ventrikel ist, sondern die anderen Herzabschnitte, also beim diastolischen Typus des P. bigeminus.

Außer bei der Herzbigeminie scheint die von mir gegebene Erklärung auch beim analogen Verschwinden der spezifischen Merkmale der Pulsform zuzutreffen, das man bei diesem Vitium nach Muskelanstrengungen (Lorain (9)) oder während akuter fieberhafter Krankheiten (Lorain (10)) beobachten kann. Da kann der Puls den gewöhnlichen Charakter des Fieberpulses annehmen. Es wirken hierbei vermutlich beide Momente mit, die die Größe der Regurgitation durch die Klappe zu beschränken imstande sind, und zwar sowohl die Verringerung der Widerstände im großen Kreislauf, die als Folge der Verbreiterung des Blutstrombettes an der Peripherie besonders am Pfortadersystem (11) während des Fieberstadiums auftritt, als auch die Steigerung der Rückflußgeschwindigkeit des Blutes zum Herzen zu, daher denn auch die größere lebendige Kraft desselben aufwärts von der Klappe.

Eine weitere Beziehung zwischen der klinischen Beobachtung und dem Experimente liegt darin, daß bei Insufficienz der Aortenklappen die Extrapulse an der Arterie meistens sehr groß sind, wie

Kurve von Lorain (Fig. 7) und an den anderen Fällen der
hlossenen Statistik ersichtlich. Eine befriedigende Erklärung
· habe ich bereits gegeben.
ank den besonderen Verfahren der Analyse, die insbesondere
ysikalische Untersuchung an die Hand gibt, wurde es mög-
in den Mechanismus der betreffenden Phänomene tiefer ein-
gen und eine Erklärung für mehrere bis jetzt dunkle kli-
Tatsachen zu finden.
m meisten kommt es aber bei unserer Arbeit darauf an, aus
linischen Beobachtungen festzustellen, daß in den besprochenen
von Insufficienz der Aortenklappen der Änderung, respektiv
ährend der Bigeminie und der benachbarten Zeitperiode kon-
ten relativen Besserung in der Form des Pulses, keineswegs
rleichterung im Zustande des Patienten entspricht, wie dies zu
ten wäre, wenn jene reciproke mechanische Aktion der Blut-
steigerung oberhalb der Mitralis in sich irgend welche kom-
torische Bedeutung besitzen würde. Ja der Patient fühlt sogar,
esehen, deutliche Beschwerden, da er Herzklopfen und andere
enehme Symptome bekommt.
Wenn nun eine solche Schädigung da eintritt, wo der oben-
nte Faktor seine stärkste reaktive Wirksamkeit gegen die
nischen Folgeerscheinungen der Herzfehler entfaltet, so ist nicht
ehmen, daß er bei den anderen vorerwähnten Fehlern, wo seine
ßnahme eine viel geringere ist, eine günstigere Wirkung zu-
bringe. An irgend eine unbekannte kompensatorisch wirkende
schaft des oben genannten Faktors ist, nachdem wir ihn in
seinen Einzelheiten studiert haben, nicht zu denken.
Die Steigerung der in solchen Fällen bereits vorhandenen
ng im kleinen Kreislaufe, wie sie die genügend verfrühte
le verursacht, während der rechte Ventrikel, wie wir bald sehen
n, mehr oder weniger insufficient ist, muß tatsächlich als un-
iger Effekt angesehen werden. Dieselben Erwägungen gelten
n Fall, wenn die Extrasystole bei in der Aortenbahn erhöhten
rständen entsteht und den Typus systolicus des P. bigeminus
rruft. Auch da macht sich eine abwechselnde Efficacität in
unktion beider Herzhälften und zwar in reciprokem Sinne be-
bar.
Schließlich wäre es auf Grund der Resultate meiner Experimente
einem Gesichtspunkte aus erlaubt, das Auftreten der Scheinhemi-
ie als einen für die Circulation günstigen Faktor zu betrachten.

Es war notwendig, jenen wichtigen Punkt nach jeder Richtung hin eingehend zu studieren, bevor wir uns der analogen Frage auf klinischem Gebiete zuwenden, ob und wann der Einfluß der Herzbigeminie auf die Circulation ein günstiger sein könne, wie dies mancher hervorragende Kliniker noch glaubt. Es erübrigt nun zu untersuchen, ob das Experiment mit der klinischen Beobachtung im Einklange steht. Dies wird der kritische Teil sein, der eine Ergänzung der vorliegenden Arbeit bilden wird.

Aus den oben erwähnten experimentellen Untersuchungen würde hervorgehen, daß, wie soeben gesagt, dieser Einfluß in der Regel nicht günstig, manchmal sogar ungünstig ist, und zwar wann die Extrasystole stark verfrüht auftritt. Auch Wenckebach (12) stimmt im wesentlichen und zwar aus physiologischen Gründen hiermit überein, indem er den schädlichen Einfluß der Extrasystole auf den Kreislauf hervorhebt, einen Nachteil, der ihm zufolge von seiten der ventrikulären Extrasystolen größer wäre als von denen, die von den Vorhöfen ausgehen, weil die ersteren eine Störung in der Funktion der Atrien zur Folge haben. Der größere Schaden der ventrikulären Extrasystolen ist in unseren Versuchen nicht ersichtlich, weil im Kreislaufsmodell die aktive Systole der Vorhöfe fehlt.

Andererseits aber liegen doch klinische Beobachtungen vor, denen zufolge eine Besserung im Zustande der Patienten während der Perioden des häufigen Vorkommens der Herzbigeminie beobachtet wurde und dies nicht beim systolischen, sondern beim diastolischen Typus des P. bigeminus, und zwar bei der Scheinhemisystolie, wo gerade das Experiment die größte Schädigung von seiten der Extrasystole aufgedeckt hat. Es würde also den Anschein erwecken, als ob ein Widerspruch zwischen Experiment und klinischer Beobachtung vorhanden wäre.

Bei genauer Überlegung aber gilt dies eigentlich hauptsächlich für die Herzbigeminie nach Verabreichung von Digitalis, da der Gebrauch dieses Mittels in der diastolischen Gruppe — bei Mitralfehlern — viel häufiger ist, als in der anderen Gruppe. Vor langer Zeit hatte Grocco einen solchen Fall beobachtet, in welchem die Herzbigeminie „mit Perioden von besserer Herzkompensation" zusammenfiel (13). Er stellte bloß dieses Faktum fest, ohne es jedoch der Rhythmusänderung zuzuschreiben.

Mancher jedoch, wie Murri (14), ging noch weiter, sogar bis zur Behauptung, daß die Herzbigeminie ein Verteidigungsmittel des Organismus sein könne, fast eine Art von natürlicher Kompensierung; noch neuerdings kam er darauf zurück. Eine absolute oder relative

itralinsufficienz wäre, ihm zufolge, bei anatomisch bedingten Herzrankheiten eine notwendige Bedingung für das Zustandekommen er Herzbigeminie (!) (15) und würde sich der günstige Einfluß der tzteren in folgender Weise erklären: Infolge der durch Digitalis erstärkten Tätigkeit des linken Ventrikels und der dadurch verrsachten mächtigeren Rückflußwelle werden an die Leistungsthigkeit des schon mehr oder minder insufficienten rechten Ventrikels esonders hohe Ansprüche gestellt, so daß sich derselbe nur während er verfrühten Systolen entleeren kann, da er nur da sich in einem eitmomente kontrahiert, in welchem die Regurgitation von dem nken Ventrikel, der während der unterbrochenen Diastole keine eit zu genügender Füllung gehabt hatte, eine geringe ist." Wenn h — so sagt er — sehe, daß ein Patient, der Cyanose, Dyspnoe, ligurie, Tachycardie, einen frequenten, irregulären und kleinen Puls, eklemmung, Schlaflosigkeit usw. aufweist, nach einem oder mehreren Tagen von Digitalisverabreichung viel ruhiger wird, vermehrte larnmengen ausscheidet, besser schläft, wenige Pulse an der adialis und eine Verdoppelung des Herzschlages hat, so abe ich das Recht zu behaupten, daß die allgemeine Meinung, der ufolge die Herzbigeminie immer schädlich ist, eine irrige sei, und laß die allgemeine Regel Digitalis auszusetzen, wenn das Herz im Bigeminus schlägt, nicht acceptiert werden dürfe (16). „Unter olchen Umständen — sagt er an anderer Stelle — würde das Leben bald erlöschen, wenn keine Herzbigeminie auftreten würde, weil der rechte Ventrikel, wenn er sich stets gleichzeitig mit dem inken kontrahieren würde, sich nie entleeren würde, da er durch len von dem letzteren ausgeübten höheren Druck fortwährend daran gehindert werden würde" (17). Selbstverständlich weist er bloß auf olche Fälle hin, in denen Digitalis tatsächlich eine in diesem Sinne günstige Wirkung ausüben kann. Dessen Herzwirkung — so meint er weiter — ist größer als die Gefäßwirkung, aber wenn die Widerstände an der Peripherie zu groß sind, dann ruft die Digitalis keine Bigeminie hervor, ja sie könnte die letztere sogar, falls sie bestünde, wieder zum Verschwinden bringen. „Nicht die bestehende Bigeminie an und für sich contraindiciert die Digitalis, sondern manchmal die Verengerung der Arterien, die dieses Mittel hervorruft."

So verlockend auch dieses Raisonnement über die nahezu kompensatorische Bedeutung der Extrasystole ist, ein Raisonnement, das im wesentlichen eine Wiederholung des schon früher von Leyden inbezug auf die ungleichzeitige Kontraktion beider Herz-

hälften Gesagten ist, so ist doch zu bemerken, daß dasselbe von einer unrichtigen Prämisse ausgeht.

In den Fällen von Mitralinsufficienz, die Murri selbst in Betracht zieht, in denen nämlich die Digitalis günstig wirkt und die Widerstände an der Peripherie — Gefäßwirkung — nicht zu groß sind, ruft die durch das Mittel hervorgerufene Verstärkung der Arbeit des linken Ventrikels keineswegs, wie Murri glaubt, eine Steigerung

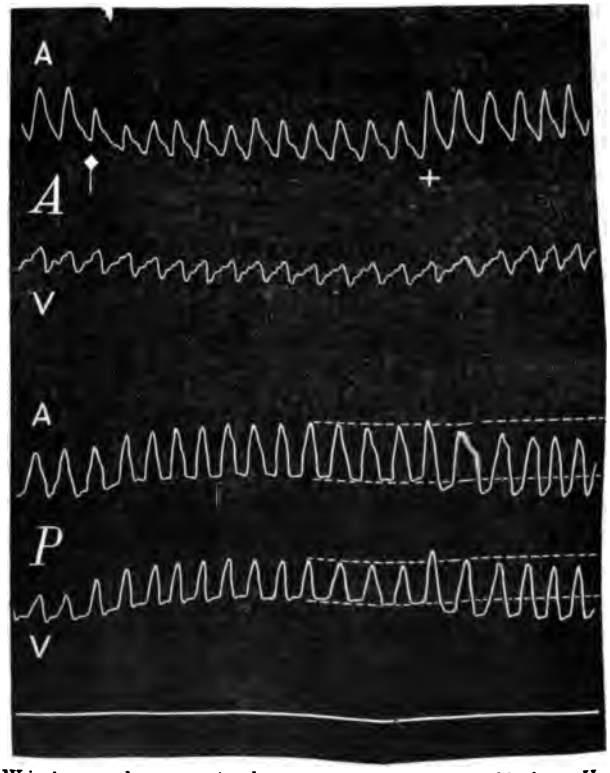


Fig. 8. Wirkung der verstärkten Tätigkeit der linken Herzkammer bei Insufficienz der Mitralis (Modellversuch).
◆ = Hochgradige Insufficienz der Mitralis.
+ = Plötzliche Verstärkung der Arbeit der linken Herzkammer.

des Blutdruckes im Lungenkreislauf hervor. Man kann dies an der obigen Kurve (Fig. 8) sehen, die die Wirkung einer verstärkten Tätigkeit des linken Ventrikels bei starker Mitralinsufficienz und mittelmäßigen Widerständen in der Aortenbahn veranschaulicht. Wie aus den punktierten Horizontallinien ersichtlich, wird der Lungenkreislauf dadurch beträchtlich entlastet und infolgedessen die Arbe

en Herzkammer sehr erleichtert. Die diesem Herzfehler ichen Merkmale — lange Druckschwankungen in den nen, die durch Regurgitation der Flüssigkeit entstehen — ohl, wie aus der Figur zu ersehen ist, nicht unbedeutend t. Aber auch da sinkt der mittlere Druck bedeutend ab. Resultate erhielten v. Basch (18) und Moritz (19) im such.

em Experimente, auf das sich die vorliegende Fig. 8 be- eine Nebenwirkung der Digitalis nicht dargestellt, nämlich erlangsamung, welche im therapeutischen Stadium die ver- lerzarbeit begleitet und, wenn mäßig, die Herzleistung eeinflußt. Diese Nebenwirkung gestattet vollkommene Aus- des Herzens in der Diastole, was „mit der vollständigen as Optimum der Herzleistung ergibt". Außerdem wird bei mung der Schlagfolge der Aortendruck noch niedriger, be- ystole des linken Ventrikels eintritt, die, weil sie den Weg Aorta freier vorfindet, auch weniger Blut durch die Mi- ssen wird.

so fehlt in diesem Experimente noch eine andere in dieser aber in entgegengesetztem Sinne tätige Nebenwirkung der und zwar die verengernde Wirkung auf die Gefäße, welche, n Aortendruck erhöht, gleichzeitig auch die Regurgitation „Die Gefäßwirkung ist aber therapeutisch als Nebenwirkung ; für die Entleerung der überfüllten Körpervenen und für lastung des Lungenkreislaufs bei Stauung kommt nur auf die bessere Herzarbeit an" (20). Auch nimmt , daß in den von ihm berücksichtigten Fällen die Gefäß- geringer ist, als die Herzwirkung.

egen ist, um alles zusammenzufassen, nicht anzunehmen, n der gesteigerten Tätigkeit der linken Herzkammer in llen von Mitralinsufficienz der Blutdruck in der Gefäßbahn onalarterie zunehme und daß in dieser Weise die Funktion en Herzhälfte erschwert würde. So wird denn das auf sis begründete Raisonnement Murris hinfällig.

Besserung der Kreislaufsverhältnisse unter solchen Um- rklärt sich zur Genüge durch die durch Digitalis bedingte ng der Tätigkeit besonders der linken Herzkammer, durch ößerte Schlagvolumen der einzelnen Kammersystolen, wes- e Blutstauung im kleinen Kreislauf vermindert wird. Es Grund vor, diese Besserung auf Rechnung der Herz- , die ebenso durch das Medikament hervorgerufen ist, zu

setzen. Der Grundeffekt jener verstärkten Tätigkeit ist so übermächtig, daß er den durch die Extrasystole verursachten Schaden mehr als zur Genüge aufzuwiegen vermag. Unter solchen Verhältnissen würde die Herzbigeminie, wenn ich mir einen Vergleich erlauben darf, jener Maus in der Fabel gleichen, die an dem vom untenstehenden Glöckner gezogenen Glockenseile angeklammert sich einbildete, selbst die Glocke zu ziehen.

Dieses mein Raisonnement gilt ebenso im allgemeinen für die anderen ähnlichen Fälle, in denen die verstärkte beziehungsweise die überwiegende Tätigkeit der linken Herzkammer nicht von der Verabreichung von Digitalis abhängt.

So entkräften also die klinischen Beobachtungen, die angeführt wurden, um den günstigen Einfluß des Mechanismus der Extrasystole besonders bei Insufficienz der Mitralis zu zeigen, keineswegs die Resultate meiner experimentellen Untersuchungen, denen zufolge die Extrasystole, falls sie verfrüht genug ist, um das Bild der Scheinhemisystolie hervorzurufen, einen ungünstigen Einfluß auf die Circulation ausübt.

Schlußfolgerung aus der I. und II. Mitteilung.

1. Mittels eines Kreislaufsmodelles wurde gesondert die mechanische Wirkung studiert, die die Extrasystole auf die Circulation ausübt.

2. Die Nachahmung der Herzbigeminie, die in ihren Hauptzügen gut gelang, wurde bei durch Herzfehler oder auf andere Weise erhöhten Widerständen bald im kleinen, bald im großen Kreislauf vorgenommen. Die Extrasystole trat im Experiment unter denselben fundamentalen mechanischen Bedingungen ein, wie im Organismus bei analogen Kreislaufsstörungen.

Im ersten Falle — erschwerte Entleerung des rechten Ventrikels — stellte sich die Größe der Extrapulse an der Aorta als eine Funktion der vorangehenden unvollkommenen Diastole der linken Herzkammer heraus und war demgemäß gering trotz der nicht herabgesetzten Stärke der zugehörigen Kammersystole. Es entspricht dies dem schon von uns in klinischen Belegen bei anatomisch bedingten Herzkrankheiten konstatierten diastolischen Typus des P. bigeminus.

Im zweiten Falle — erschwerte Entleerung des linken Ventrikels — erschien die Größe der Extrapulse an der Aorta als eine Funktion der Systole des linken Ventrikels und war klinisch mit dem korrespondierenden systolischen Typus des P. bigeminus in Analogie zu setzen.

3. Die Wirkung der Extrasystole auf die Circulation sah man xperiment variieren je nach dem Grade der Vorzeitigkeit im tzen der Extrasystole selbst.

Ist die letztere verfrüht genug, um eine Art von halbseitiger icität in der Funktion beider Herzhälften zu bewirken, — eine einung, die in ihren mechanischen Kundgebungen der Schein systolie entspricht — so hat sie eine Steigerung der Stauung somit auch der Widerstände eben in jenem Kreislaufsgebiete, lie letzteren infolge des bereits bestehenden Stromhindernisses n hoch waren, zur Folge und gestaltet die ohnehin erschwerte erung des aufwärts gelegenen Ventrikels zu einer noch ierigeren.

Ist sie etwas verspätet, und fehlt das Aequivalent der Scheinsystolie, dann scheinen die Kreislaufsverhältnisse sich zu bessern. Wesen nach nicht abweichende Resultate erhält man bei der rimentellen Herztrigeminie.

Der Vorteil der Verspätung in dem Einsetzen der Extrasystole in der klinischen Erfahrung sein Seitenstück. Die Durchsicht Literatur hat außerdem klar gelegt, daß jene Art von halbger Efficacität in der Funktion beider Herzhälften, die die pterscheinung im Symptomenbilde der klinischen Scheinhemilie darstellt, heutzutage im wesentlichen von allen auf diesem ete arbeitenden Autoren angenommen wird. Die Nichtübereinmung, die unter ihnen besteht, und die sogar von mancher ins Ungeheure vergrößert wurde, ist nur eine imaginäre und von einer ungenügenden Kenntnis der einschlägigen Literatur ableiten. Dem Experimente gebührt das Verdinst, einen tatlichen Beweis dieses Phänomens geliefert und den Entstehungsmanismus desselben erklärt zu haben.

Gestützt auf die gewonnenen experimentellen Daten, darf man den Schluß ziehen, daß der mechanische Einfluß der Extrasystole im Organismus, wenn das Symptomenbild der Scheinhemilie vorhanden ist, kein günstiger sei. Die in einigen derartigen en während der Periode des Vorkommens der Herzbigeminie achtete Besserung im Zustande des Patienten besonders nach breichung von Digitalis wurde von einigen Klinikern dem wohlen Einflusse der Herzbigeminie zugeschrieben. Man setzte in en Fällen voraus, daß bei der immer als vorhanden anmmenen Mitralinsufficienz, als Folge der durch das Medikament ärkten Tätigkeit der linken Herzkammer und der entsprechend licheren Regurgitation durch die Mitralis, die Funktion des

schon mehr oder weniger insufficienten rechten Ventrikels noch mehr erschwert werde. Schließlich sollte er sich nur bei den verfrühten Systolen entleeren können, während deren die Regurgitation infolge der unvollkommenen vorangehenden Diastole des linken Ventrikels eine weniger reichliche ist.

Nun hat das Experiment festgestellt, daß durch die Mehrleistung des linken Ventrikels — bei den angenommenen Bedingungen — die Funktion der rechten Herzhälfte nicht erschwert wird. Folglich wird das auf dieser Basis begründete Raisonnement über den günstigen Einfluß der Herzbigeminie hinfällig.

Die bei den Patienten in den in Rede stehenden Fällen konstatierte Besserung im Befinden würde sich ganz einfach durch die stattgehabte verstärkte Tätigkeit des linken Ventrikels, durch die dadurch verursachte Besserung der allgemeinen Kreislaufsverhältnisse und durch die Entlastung des Lungensystems erklären. Es ist dies ein so mächtiger Faktor, daß er den durch die Extrasystole verursachten Schaden zu vernachlässigen erlaubt.

4. Wurden im Modell bei Insufficienz der Aortenklappen, wenn als Folgeerscheinung des Vitium Stauung und erhöhte Widerstände im Lungenkreislauf aufgetreten sind — diastolischer Typus des P. bigeminus bei Insufficienz der Aortenklappen — Extrasystolen hervorgerufen, so wurden folgende Eigentümlichkeiten beobachtet:

a) Die Extrapulse an der Aorta sind, zufolge der Natur des Herzfehlers selbst, groß. Es fehlt so der Hauptcharakter jenes Typus von P. bigeminus, nämlich die geringe Größe derselben. Dasselbe finden wir an den Pulskurven der in der beigegebenen Statistik vereinigten klinischen Fälle.

b) Während der Herzbigeminie vermindern sich die jenem Vitium eigentümlichen großen Druckschwankungen in der Aortenkurve; als Ursache davon ist die durch die Extrasystole hervorgerufene Steigerung der schon im kleinen Kreislauf bestehenden Überlastung anzusehen. Der Einfluß dieser letzteren auf die Pulswelle wurde näher beleuchtet und kontrolliert durch ein sehr empfindliches analytisches, ausschließlich bei der physikalischen Untersuchung, nicht aber im Organismus realisierbares Verfahren, das darin besteht, daß die beiden Herzkammern mit differenten Phasen ihrer Tätigkeit associirt werden. Außer bei der Herzbigeminie würde ungefähr dieselbe Erklärung für das analoge Phänomen gelten, das man bei Insufficienz der Aortenklappen während des Fiebers und nach Muskelanstrengungen am Arterienpulse beobachtet. Bemerkenswert ist, daß eine solche Änderung im Arterienpulse bei

selben Klappenfehler beim systolischen Typus des P. bigeminus, dem erhöhte Widerstände nicht im kleinen sondern im großen slauf obwalten, nicht vorkommt.

Bei Durchsicht des graphischen über diesen Herzfehler genelten Materiales findet man klinische Beobachtungen, die dieses phänomen aufweisen, und andere, wo es nicht vorhanden ist, ein verschiedenartiges Verhalten in Übereinstimmung mit dem eriment.

5) Diese Studie auf dem Gebiete der medicinischen Physik , daß die physikalische Untersuchung beim Studium der hanik der Blutcirculation auch bei der Herzarhythmie wichtige iste leisten kann. Vermittelst derselben konnte ein tieferer Ein- in die Wirkungsweise der Extrasystole auf die Cirkulation genen werden, was von den bisher üblichen Untersuchungsmethoden t gesagt werden kann.

Literatur.

1) S. Salaghi, Über den Einfluß der Herzbigeminie auf die Blutcirculation. kritisch-experimentelle Studie. I. Mitteilung. Dieses Archiv. Bd. LI. H. 6.
2) H. E. Hering, Die myoerethischen Unregelmäßigkeiten des Herzens. r med. Wochenschr. 1901. Nr. 1—2. Sonderabdruck S. 15.
3) Statistik der Fälle von Herzbigemini bei Insufficienz der enklappen: P. Lorain, Le pouls. Ces variations et ses formes diverses les maladies. 1870. Fig. 336—339, S. 256—57. Fig. 340—341, S. 258. Verte Bigeminie. Fig. 350, S. 262. Fig. 354, S. 263. Unverkürzte Bigeminie. 356, S. 264. Verkürzte Bigeminie. Fig. 474, S. 348. Zeitwert der Extrade, das doppelte des der vorangehenden verkürzten Normalperiode. — egel, Über den Pulsus bigeminus und alternans. Deutsches Archiv für Medizin. 1877. Bd. XX. H. 5 u. 6. Fig. 13, S. 479. 16. Beobachtung. Unürzte Bigeminie. Fig. 20—25, S. 483. 50. Beobachtung. Zeitwert der Extrade, das doppelte des der vorangehenden verkürzten Normalperiode. Fig. 26, t. 54. Beobachtung. — B. Luzzatto e V. Patella, Del polso bigemino. o clinico. Rivista veneta di scienze mediche. 1886—1887. Bd. IV—VII. 5—13. Bd. V, S. 363—366. 8. Beobachtung. Verkürzte Bigeminie. — rdoni, Semiologia e Patogenesi delle aritmie cardiache. Siena. 1894. 13—44, S. 59. 3. Beobachtung. Verkürzte Bigeminie. — Knoll, Bemerm betreffend den Pulsus bigeminus. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. XIV (1879). Fig. 1—3, S. 390. Unverkürzte Bigeminie. — J. Macken- Observations on the inception of the rhythm of the heart by the ventricle cause of continuous irregularity of the heart. British Medical Journal. 5th, 1904. Fig. 1—2, S. 1 (Sonderabdruck). Unverkürzte Bigeminie.
4) P. Lorain, Le pouls. Ses variations et ses formes diverses dans les les. S. 258. Paris 1870.
5) Derselbe, Loc. cit., Fig. 339, S. 257.

6) B. Luzzatto e V. Patella, Sul polso bigemino. Studio clinico. Rivista veneta di scienze mediche. Bd. V, Fig. 12—13, S. 363. 8. Beobachtung.

7) F. Riegel, Über den Pulsus bigeminus und alternans. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1877. Bd. XX. H. 5—6. Fig. 13, S. 479. 16. Beobachtung.

8) L. Bordoni, Semiologia e Patogenesi delle aritmie cardiache. Fig. 43—44, S. 59. 3. Beobachtung. Siena 1894.

9) P. Lorain, Loc. cit. Fig. 472, S. 348.

10) Derselbe, Loc. cit. Fig. 365—366, S. 267. Fig. 367—368, S. 268.

11) S. Salaghi, Il circolo della vena porta nei suoi rapporti con la circolazione generale. Gazzetta med. lombarda. 1891. Nr. 9—19. S. 105.

12) K. F. Wenckebach, Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. S. 47—48. 1903.

13) P. Grocco, Insufficienza e prevalente stenosi della mitrale. Insufficienza relativa della tricuspide. — Apparente emisistolia. — Polso capillare venoso o di rifluso. Riforma medica. 1885. Nr. 151.

14) A. Murri, La digitale, la frequenza del polso e il bigeminismo cardiaco nei cuori malati. Bullettino delle scienze mediche. 1887. No. 1—2.

15) Derselbe, Risposta al Prof. Cavazzani. Rivista critica di Clinica medica. 1901. No. 33. p. 589.

16) Derselbe, Loc. cit. p. 589.

17) Derselbe, Bigeminismo clinico e bigeminismo sperimentale. Rivista critica di Clinica medica. 1901. No. 22. p. 371.

18) S. v. Basch, Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufs. Fig. 14. S. 123. 1892.

19) Moritz, Über ein Kreislaufmodell als Hilfsmittel für Studium und Unterricht. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXVI (1899). S. 426.

20) Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel (19. Kongreß für innere Medicin, 1901). Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 17. S. 687.

IV.

beiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologi zu Straßburg.

179. Ein Beitrag zur biologischen Kenntnis des Eisens.

Von

Dr. Alessandro Baldoni aus Rom.

Während man früher der Ansicht war, daß die Bedeutung de sens für den tierischen Organismus lediglich auf seiner Beteiligun i der Bildung des Hämoglobins und dadurch an der Blutbildun allgemeinen beruhe, haben neuere Beobachtungen und Unter chungen zu der Überzeugung geführt, daß das Eisen unabhängi on der Blutbildung für die Ernährung der Gewebe ein notwendige estandteil desselben ist.

Zuerst hat man diese Tatsache für die Pflanzen erkannt und durch esondere Versuche sicher gestellt. Dagegen ist es bisher noch nich elungen, einen direkten Beweis dafür zu liefern, daß auch di erischen Gewebe das Eisen nicht entbehren können. Man müßt rnährungsversuche an hämoglobinfreien Organismen mit eisenfreie ahrung anstellen, und zu diesem Zwecke die letztere von eine eschaffenheit herstellen, daß sie von den betreffenden Organismen ıfgenommen wird. Dieses Ziel zu erreichen ist vorläufig wenig ussicht vorhanden, weil solche Organismen auf eine bestimmte ahrung angewiesen zu sein pflegen. Man ist daher gezwungen rläufig einen indirekten Weg einzuschlagen, der in dem Nachwei steht, daß es kein hämoglobinfreies Tier oder tierisches Gewebe bt, in welchem Eisen nicht vorkommt. Diesen Weg habe ich be n vorliegenden Untersuchungen eingeschlagen, die sich auf die ornhaut und die Linse des Auges und auf das Fleisch des Fluß· ebses erstrecken. Außerdem habe ich aus Gründen, auf die

ich weiter unten zurückkomme, den Eisengehalt des isländischen Moos untersucht.

Über die Ausführung der Eisenbestimmungen ist wenig besonderes zu bemerken. Die Einäscherung der zuvor getrockneten Substanzen geschah in der bekannten Weise, daß dieselben bei Gegenwart von ein wenig Alkali zuvor bei mäßiger Temperatur vollständig verkohlt wurden und die Kohle dann mit Wasser sorgfältig ausgelaugt wurde. Die getrocknete Kohle verbrennt dann bei mäßigen Hitzegraden mit Leichtigkeit, und es hinterbleibt das Eisen in einer in Säuren leicht löslichen Form. Es ist selbstverständlich, daß die zu untersuchenden Objekte vor jeder Verunreinigung mit Eisen auf das sorgfältigste bewahrt wurden, einmal durch die Anwendung eisenfreier Reagentien und Filter und dann durch das Fernhalten eiserner Instrumente bei der Zubereitung der Objekte für die Eisenbestimmung. Die Hornhaut des Auges und das Krebsfleisch wurden mit einem dünnen Glasmesser frei präpariert, das eigens für diesen Zweck hergestellt war. Die Linse wurde nach Eröffnung der Kapsel einfach durch Druck herausgepreßt. Die Eisenbestimmung geschah durch Titrieren mit Kaliumpermanganatlösung.

1. Der Eisengehalt der Hornhaut und Linse des Auges.

Der Eisengehalt der völlig blutfreien Hornhaut, der Linse und des Glaskörpers des Auges vom Rind hat auf Veranlassung von Schmiedeberg in dessen Laboratorium schon Scherbatscheff untersucht und die Resultate weniger Analysen in einer russischen Zeitschrift als vorläufige Mitteilung veröffentlicht.

Er fand in den frischen, d. h. nicht getrockneten Organen folgende Eisenmengen:

In der Hornhaut	0,0042 Proz.
In der Linse	0,0026 „
Im Glaskörper	0,0015 „

Auch ich benutzte zu meinen Untersuchungen die Hornhaut und die Linsen von Rindsaugen, die ich aus dem Schlachthause bezog und von denen ich gleichzeitig 30 in Arbeit nahm. Die Ergebnisse dieser Bestimmungen sind in der Tabelle I S. 63 zusammengestellt.

Der von mir erhaltene Eisengehalt der frischen Hornhaut ist etwas höher als der von Scherbatscheff gefundene. In der Linse dagegen erhielt ich bedeutend weniger als jener, wie nachstehende Tabelle II zeigt. Doch haben diese Differenzen nicht viel zu bedeuten da es sich nur um kleine absolute Mengen handelt.

Tabelle I. Hornhaut.

e Hornhäute icht in g	Wasser in 100 g	Trockensubstanz in 100 g	Eisen in 100 g	
			Frische Substanz	Trocken-substanz
3,9779	81,14[1])	18,86	0,0072	0,0381
8,0704	80,44	19,56	0,0069	0,0353
3,7679	81,49	18,51	0,0055	0,0300
2,2306	80,48	19,52	0,0075	0,0384
2,4273	81,36	18,64	0,0062	0,0307

Tabelle II. Eisengehalt der Linse.

he Linsen icht in g	Wasser in 100 g	Trockensubstanz in 100 g	Eisengehalt in 100 g	
			Frische Substanz	Trocken-substanz
1,2235	62,44	37,56	0,0005	0,0013
6,7716	63,45	36,35	0,0006	0,0015
0,1165	62,77	37,23	0,0008	0,0021
9,0231	62,74	37,26	0,0005	0,0016
6,3665	62,59	37,41	0,0009	0,0025

o klein auch der Eisengehalt dieser Organe ist, so erscheint h sicher, daß er kein zufälliger ist, sondern daß das Eisen für diese blutlosen Gewebe einen notwendigen Bestandteil . Welche Bedeutung das Eisen für die Ernährung der Gewebe äßt sich zunächst noch nicht bestimmen. Sicher handelt es labei nicht um die Vermittelung oxydativer Vorgänge, wie re und Floresco annehmen.

2. Der Eisengehalt des Flußkrebses.

on den hämoglobinfreien Tieren wählte ich den Krebs, weil ausgiebigste Material bietet. Ich bestimmte den Eisengehalt l des Fleisches, als auch der Leber. Das Fleisch analysierte ils frisch, teils nach dem Abkochen der Tiere. In beiden tötete ich die Tiere durch Chloroformdämpfe, indem ich sie Becherglas tat und in dieses einige Tropfen Chloroform fallen Wenn sie abgekocht werden sollten, übergoß ich sie mit r und erhitzte auf dem Wasserbade, bis die Tiere rot

[1]) Der Wassergehalt der Rindshornhäute ist etwas höher, als der gewöhnlich geführte (758,3‰), vielleicht durch den Umstand bedingt, daß meine Augen unter einem Strahl destillierten Wassers gewaschen wurden, um alle an anhängenden Teilchen zu entfernen, und daß eine kleine Menge Wasser selben haften blieben. Bei der Linse fand ich diesen Unterschied nicht.

wurden. Bei diesen gekochten Krebsen läßt sich das Fleisch aus dem Abdomen und den Scheren, sowie die Leber äußerst leicht herausnehmen. An den nicht abgekochten Exemplaren geschah dieses mittels des erwähnten Glasmessers. Zu der Leber gelangt man leicht nach Entfernung des Rückenschildes.

Tabelle III. Eisengehalt der Leber des Krebses.

Versuch	Frische Substanz in g	Trockensubstanz in g	In 100 g frischer Substanz sind enthalten		Eisengehalt in 100 g	
			Wasser	Trockensubstanz	Frischer Substanz	Trockensubstanz
I. Gekochte Leber	25,32	14,55	42,74	57,26	0,0097	0,0169
II. Gekochte Leber	21,85	13,80	36,85	63,15	0,0103	0,0163
III. Rohe Leber .	24,00	18,61	64,13	35,87	0,0078	0,0217
IV. Rohe Leber .	27,35	10,40	61,98	38,02	0,0082	0,0215
V. Rohe Leber .	16,00	5,30	66,88	33,12	0,0082	0,0249

Die von Zaleski[1]) untersuchten Krebslebern enthielten nur 17,24 Proz. Trockensubstanz und in dieser 0,0432 Proz. Eisen, während der Eisengehalt der frischen Substanz 0,0074 Proz. betrug. Dastre und Floresco[2]), welche ebenfalls den Eisengehalt der Krebslebern bestimmten, fanden in 1 g Trockensubstonz 0,20 mg Eisen = 0,020 Proz. Auch das Krebsblut enthält Eisen. Die von Dohrn ausgeführten Analysen der Blutasche ergaben in der letzteren 1,99 Proz. Eisenoxyd[3]), was einem Gehalt von 0,020 Proz. im Blute und 0,2—0,3 Proz. in der Trockensubstanz des letzteren entspricht, so daß diese also verhältnismäßig sehr eisenreich ist. In der Trockensubstanz der Leber verschiedener Molusken fanden Dastre und Floresco 0,0010—0,0052 Proz. Eisen[4]).

Die nachstehende Tabelle zeigt den Gehalt des frischen und gekochten Krebsfleisches an Eisen.

Tabelle IV. Eisengehalt des Krebsfleisches.

Versuch	Frische Substanz in g	Trockensubstanz in g	In 100 g frischer Substanz sind enthalten		Eisengehalt in 100 g	
			Wasser	Trockensubstanz	Frische Substanz	Trockensubstanz
I. Gekocht. Fleisch	89,85	16,14	82,04	17,96	0,0022	0,0124
II. Gekocht. Fleisch	100,00	19,83	80,17	19,83	0,0029	0,0146
III. Rohes Fleisch .	68,72	12,86	81,26	18,74	0,0030	0,0160
IV. Rohes Fleisch .	69,06	13,82	79,99	20,01	0,0028	0,0130
V. Rohes Fleisch .	36,57	6,58	82,01	17,99	0,0021	0,0116

1) Zaleski, Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. X. S. 453. 1886.
2) Dastre e Floresco, Arch. de Phys. 101. année 30. p. 176. 1898.
3) Nach Fürth, Vergleichende chem. Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903. S. 88.
4) Fürth, a. a. O. S. 204.

emerkenswert ist, daß der Wassergehalt des Fleisches der bis otwerden erhitzten Krebse nicht wesentlich verschieden ist em der frischen Tiere. Das hängt wahrscheinlich damit zu- n, daß das Erhitzen nur bei verhältnismäßig niedriger Tem- r (ca. 80 °) erfolgte und nur kurze Zeit dauerte. Dementsprechend Eisengehalt der frischen und der erhitzten Muskeln der gleiche; rägt in beiden Fällen im Mittel 0,0135 Proz. der Trocken- nz. Das Wasser, in welchem die Krebse erhitzt waren, wurde lls auf Eisen untersucht. Die Resultate waren folgende:

Das Wasser von Versuch I enthielt 0,0013 g Eisen.
„ „ „ „ II „ 0,0011 „ „

ieses Eisen stammt sicher nicht aus den Muskeln oder anderen en, vielleicht ist es aus den Panzern in das Wasser über- gen, denn auch diese enthalten Eisen, wie ich mich davon direkte Versuche überzeugen konnte. Die durch Erhitzen in silbernen Tiegel verkalkten Panzer wurden zur Lösung mit äure behandelt und aus der Lösung das Calcium nach Zusatz einsäure und Ammoniak ausgefällt, aus der filtrierten, alkali- Flüssigkeit das Eisen durch Schwefelwasserstoff nieder- lagen, auf dem Filter gesammelt und durch Salpetersäure und en in Eisenoxyd übergeführt. Eine quantitative Bestimmung ich nicht ausgeführt.

Der Eisengehalt der isländischen Flechte, Cetraria islandica, L.

Die Notwendigkeit des Eisens für die Ernährung der Pflanzen sein allgemeines Vorkommen im Pflanzenreich ist durch zahl- e Tatsachen von einer Reihe von Forschern, so namentlich von ris[1]), Salm-Horstmar[2]), Knop (1869), Raulin (1869), ssingault[3]), Molisch[4]) erwiesen. Eisenmangel bewirkt bei erogamen die sog. Chlorose, die darin besteht, daß bei eisen- r Ernährung den Blättern der Keimpflanzen der grüne Chloro- farbstoff fehlt, so daß sie gelb oder weiß aussehen, nach Zufuhr Eisen aber wieder ergrünen. Raulin und Molisch zeigten

1) E. Gris, Compt rend. de l'Acad. des Sc. t. 17. p. 679. 1843 und t. 19. 18. 1844.
2) Salm-Horstmar, Ann. de Chim. et de Phys. 3e Sér. t. XXXII. 1. 1851.
3) Boussingault, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. t. 74. p. 1353. 1872.
4) Vergl. Jost, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. Jena 1904. S. 104 Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig 1902. S. 431.

dann, daß auch die chlorophyllfreien Pflanzen das Eisen nicht entbehren können. Mir kam es nicht darauf an, diese Tatsachen zu bestätigen. Ich unternahm vielmehr die Eisenbestimmung in der isländischen Flechte aus rein medicinischem Interesse. Diese Pflanze ist früher in Form einer Gallerte vielfach bei erschöpfenden Krankheiten zur Besserung der Ernährung gebraucht worden. Es fragte sich daher, ob der Gebrauch dieser Flechte vielleicht infolge eines höheren Gehalts an Eisen in Form einer ferratinartigen Verbindung in manchen Fällen von darniederliegender Ernährung von Bedeutung sein könnte. Es ist sicher, daß bei vegetabilischer Nahrung auch das für die Blutbildung und die direkte Ernährung der Gewebe erforderliche Eisen der Pflanze entstammt und hier nach Art des Ferratins in eigenartiger Form [1]) an organische Stoffe gebunden vorkommt. Knop und Schnedermann fanden in dieser Flechte 0,137 Proz. Eisenoxyd oder 0,094 Proz. Eisen [2]), während Roggen, Weizen, Erbsen und Bohnen nur 0,0037—0,0083 Proz. davon enthalten und selbst im Spinat, dessen Eisengehalt von Bunge so stark betont wird, sich nur 0,033—0,039 Proz. der Trockensubstanz Eisen finden [3]). Ich selbst fand in den frischen Spinatblättern nur 0,00196 Proz. oder auf Trockensubstanz berechnet 0,0226 Proz. Eisen. Davon ging beim Ausziehen der frischen Blätter mit Wasser der größte Teil (0,0014 Proz.) in Lösung. Es fragte sich nun, ob der Eisengehalt der isländischen Flechte in der Tat so hoch ist, wie ihn Knop und Schnedermanu gefunden haben.

Die für die Analysen I und II verwendeten Flechtenproben sind mit der größten Sorgfalt gesammelt worden und eine Berührung mit Eisen oder eisenhaltigen Gegenständen völlig ausgeschlossen. Für die Analysen III wurde die käufliche Flechte verwendet. Über die Art des Sammelns derselben habe ich nichts in Erfahrung gebracht. Verunreinigungen mit fremden Bestandteilen, Moos, Blättern, holzigen Zweigen, habe ich auf das sorgfältigste entfernt. Auch spülte ich die Flechte zweimal kurz mit destilliertem Wasser ab. Ein Verlust an Eisen konnte dabei nicht eintreten. Die Resultate der Analysen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

---

1) Vergl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 433.

2) Vergl. Moleschott, Physiologie der Nahrungsmittel. Gießen 1859. Zahlenbelege S. 169.

3) Vergl. Bunge, Der Kalk- und Eisengehalt unserer Nahrung. Zeitschr. f. Biologie. 45. Bd. S. 532.

Tabelle V. Eisengehalt der isländischen Flechte.

Proben	Wasser in 100 g	Trockensubstanz in 100 g	Eisengehalt in 100 g	
			nicht getrockneter Substanz	getrockneter Substanz
I	10,34	89,66	0,0147	0,0164
I	10,94	89,06	0,0129	0,0145
II	12,00	88,00	0,0088	0,0092
III	12,37	87,63	0,0232	0,0264
III	12,50	87,50	0,0250	0,0285
III	12,05	87,95	0,0210	0,0238

Im Mittel beträgt der von mir gefundene Eisengehalt der getrockneten nur 0,0198 Proz., also nur etwa $^1/_5$ der von Knop und Schnedermann gefundenen Menge. Die grünen Blätter der Pflanzen scheinen überhaupt mehr Eisen zu enthalten als die übrigen Teile, z. B. die äußersten dunkelgrünen Blätter des Kopfkohls 0,017 bis 0,038 Proz.[1]), also im Maximum mehr als der Spinat.

Ich untersuchte nun, wie viel von der in der isländischen Flechte enthaltenen Eisenverbindung in Wasser löslich ist. Ich zog die lufttrockene Flechte zweimal mit Wasser aus und bestimmte das Eisen sowohl in dem Auszug wie in der rückständigen Flechte. Die erhaltenen Resultate finden sich in der nachstehenden Tabelle.

Tabelle VI. Eisen im wässerigen Auszug der Flechte.

Menge der Flechte in g	Menge des Auszugswassers in ccm	Dauer der Infusion Tage	Eisen in g enthalten		Summe des Eisens in beiden Auszügen	Ungelöst gebliebenes Eisen	Summe des Eisens in der Flechte
			im 1. Auszug	im 2. Auszug			
100	2000	2	0,0014	0,0010	0,0024	0,0159	0,0183
100	2000	4	0,0015	0,0012	0,0027	0,0174	0,0201
100	2000	2	0,0028	0,0028	0,0036	0,0153	0,0189

Die Menge des gelösten und ungelöst gebliebenen Eisens beträgt zusammen im Mittel 0,0191 Proz., also fast genau so viel, als bei der direkten Eisenbestimmung gefunden wurde (0,0198 Proz.). Davon ist nur $^1/_7$ oder 14 Proz. bei der Extraction mit Wasser in Lösung gegangen. Noch weniger wurde gelöst, wenn die Flechte vorher bei 110° getrocknet war., wie die nachstehende Tabelle zeigt.

1) Bunge, a. a. O. S. 534.

Tabelle VII. Eisen im wässerigen Auszug der bei 110° getrockneten Flechte.

Menge der Flechte in g	Menge des Auszugswassers in ccm	Dauer der Infusion in Tagen	Eisengehalt in g		Summe des Eisens in beiden Auszügen	Ungelöst gebliebenes Eisen	Summe des Eisens in 40 g Flechte	Summe des Eisens in 100 g Flechte
			im 1. Auszug	im 2. Auszug				
40	1000	2	0,0006	0	0,0006	0,0085	0,0091	0,022
40	1000	4	0,0007	0	0,0007	0,0092	0,0099	0,024
40	2500	2	0,0008	0,0004	0,0012	0,0093	0,0105	0,026

Aus dieser getrockneten Flechte ist nur halb soviel Eisen, also $^1/_{14}$ oder rund 7 Proz., in den Wasserauszug übergegangen. Aus diesen Bestimmungen folgt, daß die früher officinelle Gelatina Lichenis islandici auch als Eisenmittel eine Bedeutung nicht gehabt haben kann. Da das Trocknen der Flechte die Löslichkeit der in ihr enthaltenen Eisenverbindung bedeutend vermindert, so ist es erklärlich, daß ich aus den frischen Blättern des Spinats eine weit größere Eisenmenge im Wasserauszug erhalten habe. Aus 700 g frischer Blätter mit 61 g Trockensubstanz gingen von 0,0141 g Eisen 0,0099 g, also $^5/_7$ der ganzen Menge in den Wasserauszug über, in welchem das Eisen in der oben erwähnten eigenartigen Weise an eine organische Substanz gebunden ist. Stoklasa[1]) hat aus Allium Cepa einen 1,68 Proz. Eisen und 5,19 Proz. Phosphor enthaltenden Körper dargestellt, den er mit dem Hämatogen[2]) von Bunge vergleicht.

1) Compt. rend. de l'Acad. des Sc. t. 127. p. 282. 1898.

2) Über das Hämatogen vergl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 1902. S. 432.

V.

Aus dem Laboratoire Russe de Zoologie, Villefranche s. M.

Pharmakologische Studien an Seeigeleiern.

Der Wirkungsgrad der Alkohole.

Von

Dr. phil. et med. **Hermann Fühner**, Straßburg i. E.

Nachfolgend mitgeteilte Untersuchung bildet die Fortsetzung
er im vorigen Herbst in Helgoland begonnenen und in diesem
chiv Bd. 51, S. 1—10 unter dem Titel: „Über die Einwirkung
rschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel" wieder-
gebenen Arbeit.

In Helgoland verwandte ich zu meinen Versuchen Eier von
ammechinus miliaris, hier in Villefranche solche von Stron-
locentrotus lividus.

Die Versuche in Helgoland dienten zur vorläufigen Orientie-
ng über den Gegenstand und konnten nicht abschließend sein, da
zu Gebote stehenden kleinen Seeigel nur geringe Mengen
schlechtsreifer Eier lieferten. In Villefranche hingegen steht
den Frühjahrsmonaten die größere Seeigelspezies Strongylo-
ntrotus lividus reichlich und in guter Qualität zur Verfügung,
daß vor allem die relative Giftigkeit der verschiedenen einwertigen
kohole an den sich entwickelnden Eiern sehr genau bestimmt
rden konnte.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in Helgoland. Statt
r offenen Wassergläser gebrauchte ich jedoch für die Kulturen
er mit Glasplatten gut bedeckte anatomische Präparatencylinder.

Meine früher (l. c. S. 9) geäußerte Vermutung, daß sich die
ulturen in fest verschlossenen Gefäßen infolge geringerer Ver-
mpfung der Alkohole weniger gut entwickeln würden als in
enen, hat sich bei diesbezüglich unternommenen Versuchen — in
gestöpselten Erlenmeyerflaschen — nicht bestätigt.

Ich stellte in der Zeit vom 11. März bis 16. April elf Versuchs-
ihen mit im Durchschnitt dreißig gleichzeitigen, also im ganzen
wa dreihundert Einzelkulturen an. Die Kulturen wurden 3 bis

4 Tage, ausnahmsweise länger, in ihrer Entwickelung verfolgt. Die Temperatur in den Gefäßen betrug Anfang März etwa 15°, Mitte April bis zu 18°. Die Lebensdauer der Normalkulturen, d. h. der zur Vergleichung in reinem Seewasser angelegten Kontrollkulturen war fünf bis zehn Tage.

I. Der Wirkungsgrad der einwertigen Alkohole.

Im Jahre 1869 sprach Benjamin W. Richardson [1]) auf Grund seiner Versuche an Tauben und Kaninchen den Satz aus: „Die Wirksamkeit der Alkohole nimmt zu mit steigendem Molekulargewicht“ [2]).

Ich nahm mir vor, die Gültigkeit dieses Satzes an dem zu vergleichend-toxikologischer Untersuchung sehr geeigneten Objekt, in der Entwickelung begriffenen Seeigeleiern, von neuem zu prüfen und den Wirkungsgrad der einwertigen Alkohole genauer festzustellen [3]).

Als Wirkungseinheit wählte ich eine Aethylalkohollösung von 1,88 Gew. Proz. (s. Tab. I, Spalte 2), in welcher sich die Eier von Strongylocentrotus lividus bis zu Larven mit rudimentärem Skelett entwickeln.

In meinen Vorversuchen auf Helgoland im letzten Jahre hatte ich gefunden, daß normaler Propylalkohol für Seeigeleier etwa dreimal so giftig ist wie Aethylalkohol und dieser dreimal so giftig wie Methylalkohol. Dieser Befund schien auf eine gesetzmäßige Zunahme des Wirkungsgrades in der homologen Reihe der einwertigen Alkohole hinzudeuten, und ich untersuchte, um meine Vermutung zu bestätigen, in diesem Jahre weiterhin noch den normalen Butyl-,

1) Benj. W. Richardson, Physiological research on Alcohols. Med. Times and Gazette, 2 (1869), S. 705.

2) Es ist interessant, zu sehen, daß sich das Richardsonsche Gesetz nicht nur an Lebewesen, sondern, wie die Untersuchungen von Spiro dargetan haben, auch an ungeformtem Eiweiß gültig erweist. Von den höheren Alkoholen sind geringere Mengen zur Eiweißfällung nötig, als von den niederen. K. Spiro, Die Fällung von Kolloiden. Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiologie und Pathologie. 4 (1904). S. 317. — Erwähnen möchte ich auch, daß nach Versuchen von Passy die Geruchsintensität der Alkohole mit dem Molekulargewicht zunimmt. (vergl. H. Zwaardemaker, Physiologie des Geruchs. Leipzig 1895. S. 242).

3) Wie scharf die Seeigeleier auf Konzentrationsunterschiede der Alkohollösungen reagieren, möge durch folgendes Beispiel illustriert werden: Ich züchtete Seeigellarven nebeneinander in Aethylalkohol 1,88 Proz. und Heptylalkohol 0,018 Proz. Die Tiere entwickelten sich besser in der Lösung des Heptyl- als des Aethylalkohols. Dann verglich ich eine Lösung von Heptylalkohol 0,022 Proz. mit Aethylalkohol 1,88 Proz. Diesmal zeigten die Kulturen im Heptylalkohol schlechtere Entwickelung als im Aethylalkohol. Als genau gleichwirksam erwiesen sich dagegen Lösungen von Heptylalkohol 0,020 Proz. und Aethylalkohol 1,88 Proz.

l Gärungsamyl-, den normalen Heptyl-, normalen Octyl- und Caprylohol. Zugleich wiederholte ich die Versuche vom vorigen Jahre.

Hierbei ergab sich zunächst, daß der Methylalkohol eine nderstellung einnimmt — ich komme hierauf bei den Bemerkungen l den einzelnen Alkoholen zurück —, d. h. daß er nicht, ie aus meinen Versuchen vom vorigen Jahre hervorzugehen schien, eimal, sondern nur etwa zweimal weniger giftig ist, als der thylalkohol. Genau dreimal so wirksam hingegen als letzterer ist r normale Propylalkohol und dreimal so wirksam wie dieser der rmale Butylalkohol. Normalen Amyl- und Hexylalkohol konnte mir nicht verschaffen. Berechnet man aber durch Dreiteilung diesen beiden Alkoholen zukommenden Werte, so erscheint berkenswerterweise der normale Heptylalkohol wieder dreimal so ig, als der normale Hexylalkohol sein müßte. Endlich erweist l der normale Octylalkohol als dreimal so giftig wie der norle Heptylalkohol.

Der inaktive Gärungsamylalkohol (Isoamylalkohol, ein primärer ohol mit verzweigter Kette) ist weniger wirksam, als die Benung für den normalen Amylalkohol ergibt, der Caprylalkohol normaler sekundärer Octylalkohol) weniger wirksam als der male Octylalkohol.

Abgesehen von dem Verhältnis von Methyl- zu Aethylalkohol t sich demnach für die untersuchten Alkohole bis zum Octylhol folgende Gesetzmäßigkeit feststellen:

In der homologen Reihe der einwertigen gesättigten imären Alkohole nimmt die Wirksamkeit für die norlen Glieder (Glieder mit unverzweigter Kette) um ein nstantes zu: Jedes folgende Glied ist dreimal so wirkm als das vorhergehende[1]). Die Glieder mit verveigter Kette und die sekundären Alkohole sind weniger irksam als die erstgenannten[2]).

Daß dieser Satz in gleicher Form über die Alkohole mit mehr als acht ohlenstoffatomen hinaus noch gültig ist, halte ich für unwahrscheinlich, l die Löslichkeit der Alkohole in Wasser mit steigendem Molekulargewicht stetig abnimmt und bald auf Null herabsinkt.

Auch möchte ich bemerken, daß die Vergiftung der Seeigeleier

1) Herr Prof. J. Traube, Charlottenburg, dem ich manche Anregung bei ser Untersuchung verdanke, wird in nächster Zeit darüber berichten, durch lche physikalisch-chemischen Eigenschaften der Alkohole dieses gesetzmäßige nsteigen im Wirkungsgrade bedingt ist.

2) Dieser Befund hinsichtlich der Alkohole mit verzweigter Kette bestätigt e Angaben von Overton (s. u.).

während der Versuchsdauer von 3—4 Tagen als akute Vergiftung oder deren Folgen zu betrachten ist, und daß ich die Gültigkeit obiger Sätze nur für eine solche festgestellt habe.

In Tabelle I stelle ich die zahlenmäßigen Belege meiner Versuche zusammen.

Die künstlich befruchteten und im Zweiteilungsstadium eingesetzten Eier entwickelten sich gleichweit, d. h. sie zeigten denselben Grad der Entwickelungshemmung in Lösungen, deren Konzentration in Spalte 2 der Tabelle in Gewichtsprozenten angegeben ist.

Spalte 1 enthält die Molekulargewichte, Spalte 3 die aus 2/1 berechneten Werte in g-Molekeln pro Liter.

Während Spalte 3 die Anzahl g-Molekel pro Liter der zu den Versuchen verwandten Alkohollösungen angibt, finden sich in Spalte 4, durch Berechnung, d. h. jeweilige Division des vorhergehenden Wertes durch 3 gewonnene Zahlen, wobei, wie oben bemerkt, vom Werte des Aethylalkohols (0,408) als Einheit ausgegangen wurde. Spalte 3 enthält demnach die experimentell gefundenen, Spalte 4 die durch Berechnung erhaltenen Zahlen.

Setzt man die für n-Octylalkohol berechnete Anzahl g-Mol. 0,00056 gleich 1 und berechnet entsprechend die Werte für die übrigen Alkohole, so erhält man die „berechneten" Molekularverhältnisse in Spalte 6, während sich aus Spalte 3 die „experimentell gefundenen" Molekularverhältnisse der Spalte 5 ergeben.

Aus Spalte 6 ersieht man z. B., daß der Methylalkohol, würde er dem genannten Gesetze folgen, 2187 mal weniger giftig wäre als der n-Octylalkohol; in den Versuchen erwies er sich aber (vergl. Spalte 5) nur etwa 1300 mal weniger giftig als letzterer.

TABELLE I.

	1. Molekulargewicht	2. Konzentr. d. Lös. in Gewichtsproz.	3. g-Molekel pro Liter. (Gefunden)	4. g-Molekel pro Liter. (Berechnet)	5. Molekularverhältnis. (Gefunden)	6. Molekularverhältnis. (Berechnet)
Methylalkohol $CH_3 . OH$	32	2,30	0,719	1,225	1284	2187
Aethylalkohol $C_2H_5 . OH$	46	1,88	0,408	0,408	729	729
n-Propylalkoh. $C_3H_7 . OH$	60	0,82	0,136	0,136	243	243
n-Butylalkohol $C_4H_9 . OH$	74	0,336	0,0454	0,0454	81	81
[n-Amylalkoh. $C_5H_{11} . OH$	88	—	—	0,0151	—	27
Gärungsamylalkohol $C_5H_{11} . OH$	88	0,180	0,0204	> 0,0151	36,4	> 27
[n-Hexylalkoh. $C_6H_{13} . OH$	102	—	—	0,00504	—	9
n-Heptylalkoh. $C_7H_{15} OH$	116	0,020	0,00172	0,00168	3,07	3
n-Octylalkohol $C_8H_{17} . OH$	130	0,0066	0,00051	0,00056	0,91	1
Caprylalkohol $C_8H_{17} . OH$	130	0,0114	0,00088	> 0,00056	1,57	> 1

Die oben ausgesprochene, durch Beobachtung an in der Entwickelung begriffenen Seeigeleiern erkannte Gesetzmäßigkeit im Wirkungsgrade der einwertigen Alkohole gilt jedenfalls ohne weiteres auch für die Eier anderer niederer Seetiere. Inwieweit sie aber für Lebewesen im allgemeinen, insbesondere für höhere Tiere Geltung besitzt, läßt sich nach dem heute vorliegenden experimentellen Material nicht sicher entscheiden. Nach den Untersuchungen von Overton[1]) an Kaulquappen, weniger nach denjenigen von Joffroy und Serveaux[2]) an Kaninchen, deren Ergebnisse ich in Tabelle II neben meine Resultate stelle, scheint es, als ob auch diese Werte sich den nach dem Gesetze berechneten (Spalte 4) nähern.

Joffroy und Serveaux bestimmten die tödliche Dosis der verschiedenen Alkohole an Kaninchen durch intravenöse Injektion, Overton die zur vollständigen „Gehirn-"Narkose von Kaulquappen nötigen Mengen. In der Tabelle sind die von genannten Autoren gefundenen Werte (in g-Molek. pro Liter berechnet) für Aethylalkohol meinem Werte (0,408) gleichgesetzt und daraus proportional die übrigen Faktoren berechnet.

Tabelle II.

	1. Joffroy u. Serveaux Kaninchen. Tödl. Dosis intravenös	2. Overton Kaulquappen. Narkose	3. Führer Seeigeleier. Entwicklungshemmung	4. Berechnete Werte (= Tab. I, Spalte 4)
Methylalkohol	1,267	0,816	0,719	1,225
Aethylalkohol	0,408	0,408	0,408	0,408
n-Propylalkohol	0,090	0,144	0,136	0,136
n-Butylalkohol	—	0,050	0,045	0,045
Isobutylalkohol	0,031	—	—	—
Gärungsamylalkohol	0,011	0,030	0,020	> 0,015
Caprylalkohol	—	0,0005	0,0008	> 0,0006

Die Overtonschen Zahlen weichen nicht allzusehr von meinen Resultaten ab[3]), während die von Joffroy und Serveaux gefundenen Werte bedeutend mehr differieren, was wohl hauptsächlich durch Verwendung unreiner Präparate bedingt war. Zur voll-

1) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901. S. 101.

2) A. Joffroy und R. Serveaux, ... Determination de la toxicité des alcools. Arch. d. médecine expérim. et d'Anatomie path. 7 (1895). S. 569.

3) Dieselbe Gesetzmäßigkeit findet sich wieder in den von Overton (l. c. 112) ermittelten Werten für Methyl-, Aethyl-, n-Propyl- und n-Butylacetat.

ständigen Klärung der Sachlage wäre daher eine Wiederholung der Versuche von Joffroy und Serveaux mit reinen Alkoholen erforderlich. Interessant wäre auch eine vergleichende Untersuchung über den Wirkungsgrad der Alkohole am isolierten Froschherzen.

Die zahlreichen Untersuchungen anderer Autoren über die Giftigkeit der Alkohole — es seien hier nur diejenigen von Dujardin-Beaumetz und Audigé[1]), von Picaud[2]) und von G. Baer[3]) genannt — ergaben Werte, welche von den obengenannten durchaus abweichen. Diese Tatsache findet ihre Erklärung leicht darin, daß letztgenannte Autoren den Versuchstieren die Alkohole mit der Schlundsonde beibrachten.

Zur Vergleichung des Wirkungsgrades habe ich aus der Chloroform-Alkoholgruppe noch Aethylurethan und Chloralhydrat herangezogen, außerdem den ungesättigten Allylalkohol. Ich stelle in Tabelle III die gefundenen Werte mit denen von Propyl-, Butyl- und Caprylalkohol zusammen.

TABELLE III

		1. Mol.-Gew.	2. Konzentration in Gew.-Proz.	3. g-Molekel pro Liter	4. Molekular-verhältnis
n-Propylalkoh.	$C_3H_7.OH$	60	0,82	0,1360	243
Urethan	$CO_2.C_2H_5.NH_2$	89	0,600	0,0670	119
n-Butylalkohol	$C_4H_9.OH$	74	0,336	0,0454	81
Allylalkohol	$C_3H_5.OH$	58	0,050	0,0086	15,3
Caprylalkohol	$C_8H_{17}.OH$	130	0,0114	0,00088	1,57
Chloralhydrat	$CCl_3.CH(OH)_2$	165,5	0,012	0,00073	1,30

Urethan erscheint hier etwa doppelt so giftig wie n-Propylalkohol, steht also in der Giftigkeit am nächsten dem n-Butylalkohol; Chloralhydrat dagegen dem Caprylalkohol. Chloralhydrat ist etwa 90 mal wirksamer als Urethan, Allylalkohol etwa 16 mal giftiger als n-Propylalkohol.

Bemerkungen zu den einzelnen Alkoholen.

Methylalkohol. Zu meinen Versuchen verwandte ich anfänglich den reinsten Alkohol (acetonfrei), welchen Kahlbaum

1) Dujardin-Beaumetz et Audigé, Rech. expér. s. l. puissance toxique des Alcools. Paris 1879. S. 292.

2) Picaud, Sur la toxicité des Alcools. Comptes rendus. 124 (1897). S. 830.

3) G. Baer, Beitrag zur Kenntnis der akuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen. Dissertation, Berlin 1898.

ert. Das Präparat war nahezu 100 proz. (spez. G. 0,795 bei 15°), aß aber ausgesprochenen Methylamingeruch. Ich hatte, gemäß nen Resultaten vom vorigen Jahre, erwartet, daß eine 4 proz. ung von Methylalkohol einer Lösung von Aethylalkohol von 3 Proz. entsprechen würde. Statt dessen erwies sich eine 2 proz. ung dieser Konzentration von Aethylalkohol als gleich wirksam. von Merck bezogenes, ebenfalls etwa 100 proz. Präparat „pro alysi" hatte reineren Geruch und war etwas weniger giftig. ervon entsprachen 2,3 proz. Lösungen obengenannter Aethyl-oholkonzentration.

Meine Versuche sind darum mit einem aus Oxalsäuremethyl-er hergestellten absolut reinen Präparate zu wiederholen. Erst an kann entschieden werden, ob die hier beim Methylalkohol obachtete Abweichung von dem für die andern Alkohole geltenden setze durch Verunreinigungen der Handelspräparate bedingt war, er ob dem Methylalkohol, als erstem Glied der homologen Reihe, e in seinem chemischen, so auch in seinem toxikologischen rhalten eine Sonderstellung zukommt, was nach der Unter-chung von Pohl[1]) zu erwarten wäre. Eine toxikologische Sonder-ellung des Methylalkohols stünde auch im Einklang mit der be-nnten Tatsache, daß die Anfangsglieder homologer Reihen hin-chtlich der verschiedensten physikalischen Eigenschaften (Vo-nen, Lichtbrechung, Drehung der Polarisationsebene, Dielektricitäts-nstante, Verbrennungswärme, Schmelzpunkt, Siedepunkt u. a. m.) h häufig abweichend von den höheren Gliedern verhalten.

Aethyl-, n-Propyl-, n-Butylalkohol. Diese drei Alkohole d in genügender Reinheit im Handel zu bekommen. Ich ver-ndte Kahlbaumsche Präparate: Aethylalkohol von 99,8 Proz. . G. 0,796 bei 15°), n-Propylalkohol von 99,6 Proz. (sp. G. 0,805 i 15°) und n-Butylalkohol von 99,6 Proz. (sp. G. 0,810 bei 15°).

Gärungsamylalkohol (Isobutylcarbinol). Dieser Alkohol rde als Präparat „pro analysi" (furfurolfrei) von Merck bezogen.

N-Heptyl-, n-Octyl- und Caprylalkohol. N-Heptyl- d Caprylalkohol (Methylhexyl-Carbinol) wurden mir von Herrn of. J. Traube, Charlottenburg, in dessen Laboratorium dieselben rch Fraktionieren gereinigt worden waren, zur Verfügung ge-llt. N-Octylalkohol wurde von Merck bezogen. Diese drei kohole wurden im Verhältnis 1 : 10 in Aethylalkohol gelöst; von

1) J. Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols im Tier-per. Dieses Archiv. Bd. XXXI (1893). S. 281.

dieser Lösung ausgehend wurden die Verdünnungen mit Seewasser hergestellt. Die mir zur Verfügung stehenden Präparate lösten sich etwa in folgenden Verhältnissen klar in Seewasser: N-Heptylalkohol 1 : 1000, n-Octylalkohol 1 : 7000, Caprylalkohol 1 : 2000.

II. Über die Einwirkung von mehrwertigen Alkoholen, von Rohrzucker, Harnstoff und Kolloiden auf Seeigeleier.

Wie im vorigen Jahre in Helgoland, prüfte ich auch hier in Villefranche wieder die Wirkung des dreiwertigen Glycerins und sechswertigen Mannits zunächst in Vergleichung mit Rohrzucker. Wie damals, fand ich auch diesmal eine ziemliche Übereinstimmung der Wirkungsintensität der drei geprüften Substanzen (Tab. IV, Spalte 3), sodaß es zunächst schien, als ob der schädigende Einfluß dieser Körper dem von ihren Lösungen ausgeübten osmotischen Drucke proportional sei. Traf dies wirklich zu, waren die Substanzen chemisch ganz indifferent, und war die durch sie bewirkte Schädigung rein physikalischer Natur, so durften ihre Lösungen keine intensivere Entwickelungsstörung hervorrufen, als ihnen im osmotischen Drucke entsprechendes concentriertes Seewasser. Solches stellte ich durch Zusatz von Seesalz, das durch Eindampfen von reinem, filtriertem Seewasser gewonnen war, zu gewöhnlichem Seewasser her. Da sich Natriumchlorid in den angewandten Mengen als dem Seesalz ganz gleichwertig, d. h. gleich unschädlich erwies, wurde der Einfachheit halber letzteres bei späteren Versuchen und Berechnungen angewandt.

Zur Vergleichung wurde auch Harnstoff herangezogen. Tabelle IV veranschaulicht die gefundenen Verhältnisse. Als Maßeinheit diente eine Lösung von 0,9 Proz. Kochsalz in Seewasser. In dieser und den angegebenen Konzentrationen von Glycerin 1,5 Proz., Mannit 3 Proz., Rohrzucker 6 Proz. und Harnstoff 1,7 Proz. entwickelten sich die Seeigeleier gleichweit bis zu Pluteuslarven; doch bemerke ich, daß die genannten Werte viel weniger scharf bestimmt und viel schwieriger genau zu bestimmen sind als bei den einwertigen Alkoholen.

TABELLE IV.

		1. Molekulargewicht	2. Konzentration in Gew.-Proz.	3. g-Molekel pro Liter
Glycerin	$C_3H_5(OH)_3$	92	1,5	0,163
Mannit	$C_6H_8(OH)_6$	180	3,0	0,166
Rohrzucker	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342	6,0	0,17
Harnstoff	$CO(NH_2)_2$	60	1,7	0,28
Kochsalz	NaCl	58,5	0,9	0,15

rsieht aus Spalte 3 der Tabelle, daß der Harnstoff in viel
Grade schädlich ist, als die unter sich gut übereinAlkohole und Zucker, denn 0,283 g-Mol. Harnstoff pro
gleichwirksam wie 0,175 g-Mol. Rohrzucker, d. h. 1 g-
off entspricht 0,62 g-Mol. Rohrzucker. Das Kochsalz, mit
l. pro Liter erscheint ohne weitere Deduktion unter den
Substanzen als am stärksten wirkend. Daß dies aber
Fall ist, und daß der Harnstoff im Gegenteil noch um
ringes schädlicher ist als das Kochsalz, geht aus folgen-
ung hervor: Das Kochsalz ist bekanntlich in seinen ver-
sungen nahezu vollständig dissociiert, der Harnstoff hin-
nicht. Da beide annähernd das gleiche Molekulargewicht
o hat eine Kochsalzlösung den gleichen osmotischen
eine Harnstofflösung von der doppelten Konzentration.
h Bestimmung des Gefrierpunktes genauer festgestellt
sprechen sich, in Seewasser gelöst, 0,153 g-Mol. Koch-
291 g-Mol. Harnstoff. s. u.)
a priori wahrscheinlich, daß auch in Seewasser keine
te Veränderung im Verhalten der in Frage stehenden
eintreten würde. Doch hielt ich eine experimentelle Be-
eser Annahme für wünschenswert, und es wurden darum
kologischen Institute zu Straßburg einige diesbezügliche
en ausgeführt.
dt wurde zu denselben aus Helgoland bezogenes Nordsee-

rden bestimmt: Die Gefrierpunkte von reinem Seewasser
eewasser nach Zusatz von 0,9 Proz. Natriumchlorid, von
arnstoff und von 6,0 Proz. Rohrzucker.
elle V sind die mittleren Gefrierpunktserniedrigungen Δ
en und die daraus berechneten osmotischen Drucke P
hären) zusammengestellt. Letztere sind für das Mittel-
wa vier Atmosphären höher [1]).

TABELLE V.

	Δ	P (15°)
er	1,94°	24,2
+ 0,9 Proz. NaCl . .	2,48°	30,9
+ 1,7 Proz. Harnstoff .	2,45°	30,5
+ 6 Proz. Rohrzucker .	2,31°	28,7

efrierpunktserniedrigung für das Mittelmeer (Golf von Neapel) ist
1 Atlantischen Ozean (Arcachon) 1,89° (vergl. R. Höber, Physik.

Auch hieraus ergibt sich also, daß eine Harnstofflösung von 1,7 Proz. in Seewasser einen einer 0,9 proz. Kochsalzlösung in demselben Medium fast gleichen osmotischen Druck ausübt. Genau entsprechen würde einer Natriumchloridlösung von 0,9 Proz. in Nordseewasser($\Delta = 2{,}48°$) eine solche von 1,75 Proz. Harnstoff und endlich eine Lösung von 9,98 Proz. Rohrzucker in demselben Wasser.

Man ersieht demgemäß, daß für in der Entwickelung begriffene Seeigeleier der Harnstoff chemisch ganz indifferent ist, während Glycerin, Mannit und Rohrzucker dies nicht sind und eine stärkere Schädigung hervorrufen, als dem osmotischen Drucke ihrer Lösungen entspricht.

Ich prüfte weiter Mischungen von einwertigen Alkoholen mit Kolloiden inbezug auf ihre Wirksamkeit. Zu diesem Zwecke war es erforderlich, die zur Verwendung kommenden Kolloide erst für sich allein zu prüfen. Dabei ergab sich, daß Lösungen von etwa 0,3 Proz. Gelatine, von 1,5 Proz. arabischem Gummi und von 4,0 Proz. Dextrin in gleicher Weise die Entwickelung der Seeigel hemmen[1].

III. Über die Einwirkung von Mischungen des Aethylalkohols mit mehrwertigen Alkoholen, Kolloiden etc. auf die Entwickelung der Seeigel.

Durch einige Versuche suchte ich der Frage näher zu treten, ob mehrwertige Alkohole, Kolloide etc., welche schlecht oder gar nicht in die Zelle einzudringen vermögen (Overton, s. Höber. l. c. S. 106), imstande sind, das Eindringen des leicht diosmierenden einwertigen Aethylalkohols zu modifizieren. Eine Verzögerung der Diffusionsgeschwindigkeit mußte sich in einer Herabsetzung der Giftigkeit des Alkohols bemerkbar machen.

In Lösungen von 1,0 Proz. Harnstoff, 0,8 Proz. Glycerin, 2 Proz. Mannit, 4 Proz. Rohrzucker, 3 Proz. Dextrin, 1 Proz. arab. Gummi und 0,2 Proz. Gelatine entwickeln sich Seeigeleier gut[2].

In Lösungen von 1,44 Proz. Aethylalkohol entwickeln sich die Seeigeleier bis zu mangelhaften Pluteusformen.

Setzt man zu Lösungen von 1,44 Proz. Aethylalkohol obengenannte Stoffe, so entwickeln sich die Seeigeleier durchweg bedeutend schlechter, als in der reinen Alkohollösung.

Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902. S. 25). Die Nordsee bei Helgoland steht mit 1,94° zwischen diesen Werten.

1) Die Eier entwickeln sich in diesen leicht in Fäulnis übergehenden Lösungen bis zu pathologischen Gastrulae.

2) Tannin ließ sich nicht verwenden, da es mit Seewasser Niederschläge gibt.

Ich versuchte darum Mischungen von 1,44 Proz. Alkohol mit 5 Proz. Harnstoff, 0,4 Proz. Glycerin, 1 Proz. Mannit, 2 Proz. Rohrcker, 1 Proz. Dextrin, 0,5 Proz. arab. Gummi, 0,1 Proz. Gelatine — ösungen in denen die Seeigeleier sonst ebensogut, wie in reinem asser gedeihen, — ohne besseren Erfolg. Auch hier erwies sich e reine Alkohollösung als am unschädlichsten.

Harnstoff, Zucker und Kolloide sind demnach nicht ıstande, wenigstens nicht in meiner Versuchsanordıng, den schädigenden Einfluß des Alkohols auf die ellfunktionen zu verringern; solche Mischungen sind ı Gegenteil in höherem Grade schädlich, als die reine lkohollösung.

IV. Entwickelungsphysiologische Beobachtungen.

Die erste Zweiteilung bei den künstlich befruchteten Seeigelern war im Durchschnitt nach 1 St. 40 Min. vollendet. Eine halbe unde später wurden die Eier auf die Gläser verteilt; fast alle iere befanden sich zu dieser Zeit im Zweiteilungsstadium.

Normal waren nach 24 Stunden Blastulae vorhanden, mit Anımmlung der Mesenchymzellen am vegetativen Pol, nach 48 Stunden ollständige Gastrulae mit Skelettsternen, nach 72 Stunden Larven it noch sehr kurzen Armen, nach 96 Stunden vollständige Plutei.

Die Lebensdauer der Kulturen betrug, wie bereits erwähnt, fünf is sechs Tage, länger als zehn Tage konnte ich keine Kultur ıatürlich in derselben Flüssigkeit) am Leben erhalten. Was die Virkung der Alkohole betrifft, so entwickeln sich in den in Tabelle I nd III angegebenen Konzentrationen, d. h. in Aethylalkohol von ,88 Proz. usw., die Tiere nach 96 Stunden zu armlosen Larven mit ndimentärem Skelett. Meine Beobachtungen über die Einwirkung öherer Alkoholkonzentrationen auf Seeigeleier stimmen gut mit en Angaben von Ziegler[1]) überein.

Sämtliche untersuchten einwertigen Alkohole und ebenso Chloralydrat und Urethan lähmen in gleicher Weise die Zelltätigkeit und ıemmen vor allem die Entwickelung des Skeletts, in geringerem ırade die der normalen Körpergröße. Die mangelhafte Ausbildung les Skelettsternes scheint mir weniger eine Folge der mangelhaften Anordnung der Mesenchymzellen, als eine durch den Alkohol direkt ıervorgebrachte Hemmung des Verkalkungsprozesses zu sein. Abnorme

1) H. E. Ziegler, Über die Einwirkung des Alkohols auf die Entwickelung er Seeigel. Biolog. Centralbl. 23 (1903). S. 449 u. 450.

Skelettverzweigungen konnte ich nicht beobachten. Überträgt man fast skelettlose Alkohollarven nach 60 Stunden der Entwickelung in reines Seewasser, so wachsen sie zu normalen Plutei aus.

Zum Studium skelettloser Larven empfehle ich vor allem den normalen Butylalkohol in Konzentration von 0,336 Gewichtsprozent. Die sich in höheren Alkoholen entwickelnden Tiere sind nämlich viel durchsichtiger, als die etwa in 1,88 proz. Aethylalkohol gleichweit entwickelten Larven.

Es schien mir interessant, festzustellen, von welcher Konzentration seiner Lösungen an eine lokale Reizwirkung des Alkohols sich äußert. Ich brachte, um dies zu bestimmen, unbefruchtete frische Seeigeleier in Aethylalkohollösungen von 2, 5, 10, 20, 40 Volumprozent und in absoluten Alkohol.

Nach 24 Stunden zeigten die Eier in der Lösung von 2 Proz. keine Veränderung, hingegen hatten sie sich in der Lösung von 5 Proz., ohne Abhebung einer Eihaut, zu unregelmäßigen morulaeähnlichen Gebilden geteilt. Weniger gut war Teilung in der Lösung von 10 Proz. erfolgt. In den höheren Alkoholkonzentrationen fanden keine Teilungen statt. In dem absoluten Alkohol war starker Protoplasmaaustritt aus der geschrumpften Zelle wahrzunehmen, deren äußere Form in der Lösung von 40 Proz. noch erhalten war.

Alkohol von 5 Proz. übt also einen typischen Reiz auf die Oberfläche der Zelle aus und regt diese zu Teilungen an, eine Wirkung, wie sie von 2 proz. Alkohol noch nicht hervorgebracht wird.

Während in Lösungen der einwertigen Alkohole, sobald überhaupt Entwickelung über die Gastrula hinaus erfolgt, die Konturen der Tiere immer normal und das Ektoderm häufig auffallend dünn ist, findet in Lösungen der mehrwertigen Alkohole, bei gut ausgebildetem Skelett, Schrumpfung des Ektoderms statt. Damit ist verbunden: stärkere Dicke des Ektoderms, gedrungene Gestalt, enges Blastocoel, weiter Urmund und Urdarm. Diese Unterschiede in der äußeren Form stehen wohl in Zusammenhang mit der Diffusionsfähigkeit der Flüssigkeiten in die Zellen: Die einwertigen Alkohole dringen leicht in die Zellen ein; die Eier erscheinen darum prall gefüllt. Die mehrwertigen Alkohole, ebenso wie Harnstoff und Rohrzucker, dringen schwer oder gar nicht ein, daher Schrumpfung. In meiner früheren Publikation über den Gegenstand bringen S. 4 die Fig. 7 und 9 diese Unterschiede zum Ausdruck.

Bei den in Tabelle IV angegebenen Konzentrationen von Glycerin 1,5 Proz., Mannit 3 Proz. und Rohrzucker 6 Proz. entwickeln

lie Tiere in widerstandsfähigen Kulturen noch bis zu Pluteus-
ı mit normalem Skelett; aber schon bei einer um ein sehr ge-
ı höheren Konzentration, also bei etwa 7 Proz. Rohrzucker,
ckeln sich keine beweglichen Blastulae mehr.
Anders ist es bei Harnstoff und Kochsalz bezw. Seesalz. Wenn
für Harnstoff 1,7 Proz. und für Kochsalz 0,9 Proz. die Konzen-

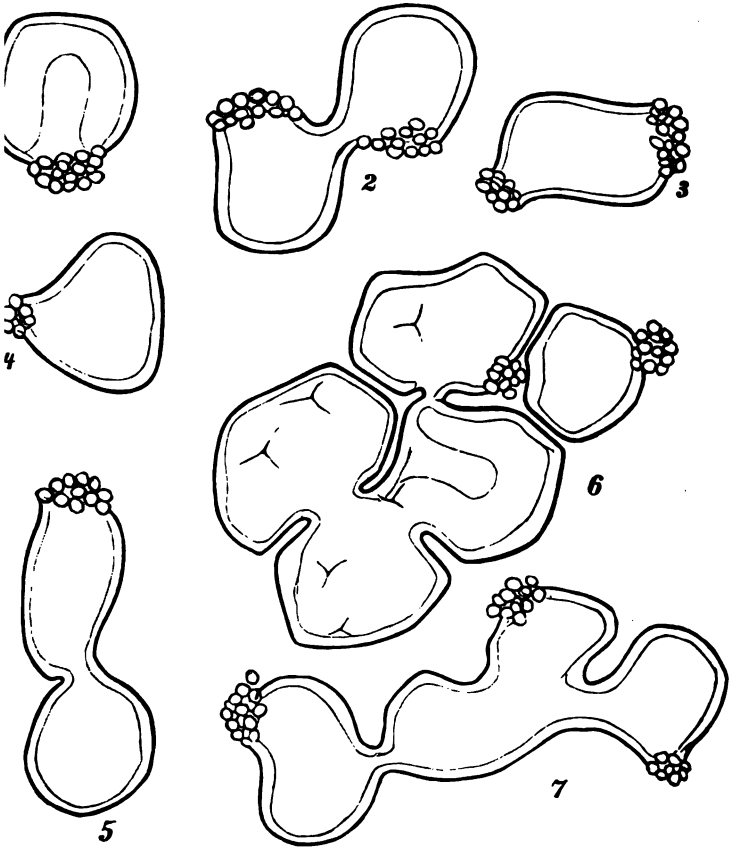


Fig. 1—7.

)nen sind, bis zu welchen noch Entwickelung normaler Plutei
gt, so liegt die Grenze, bis zu welcher sich noch bewegliche
ıtulae ausbilden, bedeutend höher, — für Harnstoff etwa bei
Proz. — so daß sich auch hier noch einmal ein Unterschied
ıhen den nicht ganz indifferenten mehrwertigen Alkoholen und
absolut ungiftigen Harnstoff und Kochsalz zeigt. Doch schließ-

lich macht der zu hohe osmotische Druck auch in Lösungen solch indifferenter Stoffe die vitalen Vorgänge unmöglich.

Vielleicht bieten endlich noch eigentümliche Verklebungen und Verschmelzungen, welche ich bei Seeigellarven im Blastula- und Gastrulastadium und etwas späteren Stadien beobachtete, einiges Interesse. Ich fand des öfteren am eintrocknenden Rande der Kultur und hier wohl durch die Eintrocknung bedingt, namentlich in 0,5 oder 1 proz. Harnstofflösungen plattgedrückte, pathologisch bis etwa auf den doppelten Durchmesser ausgedehnte und dann an einer oder mehreren Stellen geplatzte Larven, meist Gastrulae, aus denen das Protoplasma traubig hervorquoll. An diesen geplatzten Stellen waren die Tiere mit einander verklebt, oft bis sieben Stück zusammen (s. Fig. 1—7).

Einmal (d. 8. Juni) beobachtete ich in einer Lösung von 0,42 Proz. Butylalkohol nach einer Entwickelungsdauer von 45 Stunden am Grunde des Gefäßes bewegliche Blastulae, welche, obgleich nicht übermäßig groß, z. T. geplatzt und zu zwei bis fünf verklebt waren. Diese verklebten Produkte bewegten sich noch aktiv. Am folgenden Tage (nach 72 Stunden) aber waren sie abgestorben und in körnigem Zerfall begriffen [1]).

Exogastrulae beobachtete ich des öfteren in Harnstofflösungen von stärkerer Konzentration, Exoplutei nur äußerst selten.

1) Literatur über Verklebungen s. bei H. Driesch, Studien über das Regulationsvermögen der Organismen. 4. Die Verschmelzung der Individualität bei Echinidenkeimen. Archiv f. Entwickelungsmechanik. 10 (1900). S. 412.

VI.

s dem pharmakologischen Institut der kaiserl. Universität zu Kyoto.

ber das Skimmianin, ein Alkaloid der Skimmia japonica Thunb.

Von

J. Honda, Assistenten des Instituts.

Skimmia japonica Thunb., japanisch Miyamashikimi, ıört zu den Rutaceae, kommt überall in Japan in schattigen ıldern auf Bergen vor und erreicht die Höhe von 3—4 Fuß. Sie ht im Frühling und trägt im Herbst rote Beeren. Wegen ihres ›ms und der Schönheit ihrer Blüten und Beeren wird sie auch Zierpflanze gezogen. In den älteren japanischen und chinesischen ıriften wird sie zu den Giftpflanzen gezählt, doch findet man gends eine Angabe über ihre Wirkungsweise, geschweige denn über en giftigen Bestandteil.

In der neueren Literatur treffen wir auch nur auf spärliche und ngelhafte Angaben. Langgaard[1]) sagt in seinem Aufsatz über Giftwirkung des japanischen Sternanis (Illicium religiosum Sieb.) gendes: „In-u oder Miamashikimi — Skimmia japonica Thunb. t bei den Japanern als giftig. Es ruft, wie mein Assistent Herr imoyama gefunden hat, bei Fröschen Krämpfe hervor“ (S. 223).

Ein genauere chemische Untersuchung scheint nur von Eykman[2]) ıgeführt zu sein. Er isolierte aus den Blättern drei verschiedene ıerische Öle und aus dem Holz und der Rinde ein Glycosid Skimn $C_{15}H_{16}O_8$ und dessen Zersetzungsprodukt Skimmetin $C_9H_6O_3$, aber keinerlei Wirkungen an Tieren zeigten. Über den giftigen standteil sagt er: „Das Gift wurde bis jetzt als eine bräunliche, orphe Snbstanz erhalten. Sie ist wenig in kaltem, ziemlich in chendem Wasser, leicht in Weingeist, Äther und Chloroform lös-

1) Langgaard, Virchows Archiv. Bd. LXXXVI. S. 222. 1881.

2) Eykman, Phytochemische Notizen über einige japanische Pflanzen. handlungen des Tokyo Daigaku. Nr. 10. Tokyo 1883.

lich. Einige Milligramm in 1 ccm Wasser gelöst töten Frösche unter fast völliger Lähmung." (S. 46.)

Es gelang mir, aus der Pflanze eine krystallisierende Base darzustellen, die an Tieren giftig wirkt und wofür ich den Namen Skimmianin vorschlagen will. Die Hauptzüge meiner Untersuchungen werden im folgenden mitgeteilt.

I. Darstellung und Zusammensetzung des Skimmianins.

Obwohl die Pflanze in allen ihren Teilen das Gift enthält, schwankt seine Menge doch in ziemlich weiten Grenzen. Am reichlichsten wird es in den Blättern angetroffen, sodaß ich mich bei der Darstellung ausschließlich der Blätter bediente.

Die lufttrocknen und zerschnittenen Blätter wurden mit 96 proz. Alkohol bei Zimmertemperatur mehrmals extrahiert, die abfiltrierten Alkoholauszüge durch Abdampfen oder Abdestillieren vom Alkohol befreit, das tiefgrüne, dicke Extrakt mit Wasser in der Wärme angerührt und der wasserlösliche Teil durch Filtrieren von der ungelösten tiefgrünen zähen Masse getrennt. Das Filtrat ist von brauner Farbe, bitterem Geschmack und schwach sauerer Reaktion. Es nimmt nach mehrmaliger Wiederholung der Prozedur den wirksamen Stoff beinahe vollständig auf.

Die Isolierung des Skimmianins erzielt man am besten durch Ausschütteln, welches sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Reaktion vorgenommen werden kann. Als Ausschüttelungsmittel eignet sich Chloroform am besten, worin sich die Substanz selbst in kristallisiertem Zustande mit großer Leichtigkeit löst. Nach der Entfernung des Chloroforms hinterbleibt eine grünlichbraune Masse, die in alkoholischer Lösung der freien Verdunstung überlassen, allmählich schöne Krystalle gibt. Die letzteren werden schließlich durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gereinigt.

Das Skimmianin bildet im freien Zustande, aus Alkohol krystallisiert, lange gelbliche vierseitige Säulen, die manchmal an ihren beiden Enden treppenartig verjüngte Einbuchtungen zeigen. Der Farbenton ist bei verschiedenen Präparaten mehr oder weniger verschieden, doch konnte ich trotz allerlei Bemühungen die Krystalle nie farblos erhalten. Die Salze, die durch Tierkohlebehandlung scheinbar farblos erhalten werden, nehmen bei ihrem Freiwerden wieder eine gelbe Farbe an. Die krystallinische Base schmeckt kaum, die Salze aber stark bitter. Die Krystalle enthalten kein Krystallwasser, schmelzen bei 175,5° C zu einer hellgelben Masse. Sie löst sich sehr leicht in Chloroform und Alkohol, ziemlich leicht

Methylalkohol, schwer in Äther, Amylalkohol und Schwefelkohlenstoff und gar nicht in Wasser und Petroleumäther. Alle ihre Lösungen reagieren gegen Lackmuspapier neutral.

Die verdünnten Mineralsäuren lösen das Skimmianin nur auf, wenn sie im Überschuß zugesetzt werden, und bilden Salze, die beim Eindampfen der Lösungen in freien Nadeln auskrystallisieren. Wenn man aber die sauer reagierenden Lösungen mit Alkalikarbonaten neutralisieren oder die Salze in Wasser oder Alkohol auflösen will, so scheidet sich die Substanz wieder in freiem Zustande als feine Krystalle aus, sodaß das Skimmianin als eine sehr schwache Base angesehen werden muß. Es reduziert auch nach dem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren die alkalische Kupferlösung nicht.

Die salzsaure Skimmianinlösung bildet mit den alkaloidfällenden Reagentien, wie Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkali, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, voluminöse Niederschläge, mit Goldchlorid einen leicht zersetzlichen Niederschlag, mit Platinchlorid ein in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol schwer lösliches Doppelsalz, welches allmählich in rhombischen Plättchen auskrystallisiert und beim Veraschen 20,06 Proz. Pt hinterläßt.

Die Skimmianinkrystalle werden von konzentrierter Schwefelsäure mit bräunlich gelber Farbe klar aufgelöst, der Zusatz von Kaliumchloratkrystallen ruft eine rotbraune Färbung hervor. Sie geben Fröhdesches Reagens zuerst grün dann blau, eine Auflösung des Kaliumpermanganats in konzentrierter Schwefelsäure zuerst violett dann gelbbraun; konzentrierte Salpetersäure zuerst gelb dann blutrot.

Zur Elementaranalyse bediente ich mich zweier verschiedener Präparate. Die Resultate waren folgende:

Präparat I.

1. 0,1841 g Substanz geben:
   0,4309 CO_2 = 0,1175 C = 63,82 Proz. C
   und 0,0816 H_2O = 0,0091 H = 4,92 Proz. H
2. 0,1999 g Substanz geben bei 10,8° C und 754,8 mm Hg: 12,0 ccm N = 0,0142 N = 7,10 Proz. N.

Präparat II.

1. 0,1928 g Substanz geben:
   0,4483 CO_2 = 0,1223 C = 63,43 Proz. C
   und 0,0873 H_2O = 0,0097 H = 5,03 Proz. H
2. 0,1781 g Substanz geben:
   0,4166 CO_2 = 0,1138 C = 63,89 Proz. C
   und 0,0832 H_2O = 0,0092 H = 5,16 Proz. H

3. 0,2030 g Substanz geben bei 7,4° C und 761,8 mm Hg: 12,1 ccm N = 0,0147 N = 7,24 Proz. N.

Die Molekulargewichtsbestimmungen nach der Gefriermethode von Beckmann geben folgende Resultate:

Eisessig in g	Substanz in g	Gefrierpunktserniedrigung in Grad Celsius	Berechnete Molekulargewichte
21,02	0,363	0,135	498
21,02	0,290	0,109	494
21,02	0,324	0,110	547

Die aus diesen Zahlen berechnete Formel ist:

$C_{32}H_{29}N_3O_9$.

	Berechnet	Gefunden			
		I.	II.	III.	im Mittel
C	64,10 Proz.	63,82 Proz.	63,43 Proz.	63,89 Proz.	63,71 Proz.
H	4,85 »	4,92 »	5,03 »	5,16 »	5,03 »
N	7,01 »	7,10 »	7,24 »	—	7,17 »
Mol.-Gewicht	599	498	494	547	510

Nimmt man für Platindoppelsalz die folgende Formel an, so hat man:

$C_{32}H_{29}N_3O_9$ Hcl. PtCl$_4$

Berechnet:	Gefunden:
Pt: 19,93 Proz.	20,06 Proz.

Es ist also außer Zweifel, daß in der Skimmia japonica ein ziemlich leicht in Krystalle zu erhaltendes Alkaloid vorkommt. Um so auffallender ist es, daß das Isolieren seiner Zeit Eykman nicht gelang. Bei der Durchsicht seiner Mitteilung ergibt sich aber, daß er sein Untersuchungsmaterial von Kiyozumiyama, jetzigem Übungswald der landwirtschaftlichen Fakultät zu Tokyo, bezog, während sich die Pflanze hier bei Kyoto sammeln ließ. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die Verschiedenheit des Standorts die Ursache der abweichenden Resultate bildete. Durch die Güte des Herrn Prof. Matsui, Decans der landwirtschaftlichen Fakultät der kaiserlichen Universität zu Tokyo, konnte ich Skimmia japonica vom Kiyozumiyama und zugleich auch eine ebenfalls dort wachsende Varietät die Skimmia obovata Yatabe in genügender Quantität erhalten [1]). Die beiden Sorten vom Kiyozumiyama erwiesen sich ebenfalls skimmianinhaltig.

1) Dafür spreche ich Herrn Prof. Matsui auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aus.

II. Die Wirkungen des Skimmianins.

zunächst bei der Untersuchung der pharmakologischen en des Skimmianins in Frage kommt, ist die Herstellung der nenden Lösung. Wie schon angegeben, ist meine Substanz ig wasserunlöslich, und ihre Salze existieren nur bei ziemlich Säureüberschuß. Die Versuche, irgend ein indifferentes nittel zu finden, schlugen fehl. Sie bildet kein lösliches lz, was bei manchen Xanthinbasen wohl der Fall ist. So nich genötigt, die neutrale wässerige Giftlösung aus der mehr niger unreinen Substanz zu bereiten. Es geschah das auf Weise.

in salzsaurem Wasser lösliche Teil des alkoholischen Ex- ler Blätter wurde nach dem Neutralisieren mit Natrium- , mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verjagen des ms wurde der Rückstand in verdünnte Salzsäure auf- n, der unlösliche Teil abfiltriert, neutralisiert, wieder mit m ausgeschüttelt. Nach der viermaligen Wiederholung er- schließlich eine braune, bitterschmeckende Masse, die sich ure klar löst und beim Veraschen nichts hinterläßt. Diese st sich in Wasser in einer Konzentration von ca. 5 Proz. an Tieren, soweit ich es untersucht habe, qualitativ die- rscheinungen hervor, wie die Auflösung des krystallisierten nins in möglichst schwacher Salzsäure. Da die letztere wegen ihres Säureüberschusses zu den Tierversuchen be- zur intravenösen Applikation ungeeignet ist, so habe ich ei den folgenden Experimenten ausschließlich a. 5 proz. Lösung der nicht krystallisierten Sub- edient.

A. Versuche an Fröschen.

iert man einer Rana esculenta die oben erwähnte Gift- n den Schenkellymphsack, so verfallen die Muskeln an plikationsstelle in Starre. Das betreffende Glied wird d bewegungsunfähig. Diese veränderten Muskeln sehen getrübt aus, werden spröde und zeigen unter dem Mikroskop ische Veränderung, wie man sie wohl bei Coffeinmuskeln et. Bei den kleineren Dosen (0,02—0,1 ccm) sieht man r manchmal neben dieser Muskelwirkung auftretenden kurz- n Unruhe keine weiteren Erscheinungen. Diese Muskel- tritt auch extra corpus sehr stark auf. Eine Lösung von ift in 4000 Teilen physiologischer Kochsalzlösung ruft schon

an den isolierten Muskelbündeln charakteristische Veränderung hervor.

Steigert man aber die Gabe bis zu 0,3—0,5 ccm, so verbreitet sich die Muskelwirkung allmählich auf die benachbarten Muskelgruppen, doch ist die Verbreitung nicht unbeschränkt und lokalisiert sich gewöhnlich an einer Extremität. Dazu aber gesellen sich andere Erscheinungen. Die willkürlichen Bewegungen werden träge, die Pupillen kleiner, die Atmung oberflächlich. Schließlich liegt das Tier gelähmt darnieder. Nach dem Verschwinden der willkürlichen Bewegungen und dem Aufhören der Respiration erscheint in der Mehrzahl der Versuche die Reflexerregbarkeit mehr oder weniger deutlich erhöht. Es rufen leichte äußere Reize jedesmal die kurzdauernde Streckung der Extremitäten hervor, doch nie einen ausgesprochenen Krampf oder gar Tetanus. Diese Reflexerhöhung dauert höchstens einige Stunden, um schließlich einer vollständigen Lähmung Platz zu machen. Jetzt erweist sich das Rückenmark total unerregbar, während die peripheren Nerven noch ihre Erregbarkeit beibehalten.

An Rana temporaria ist das Vergiftungsbild dasselbe, ausgenommen die Wirkung auf die Reflexerregbarkeit, die man an dieser Tierart vollständig vermißt. Die isolierten Temporariamuskeln erfahren die Starre noch bei einer Verdünnung des Giftes, die bei Esculentamuskeln unwirksam ist.

Als Beispiel führe ich folgende Versuche an:

Versuch I. Rana esculenta, mittelgroß.

1 h. 0,5 ccm in den rechten Schenkellymphsack eingespritzt. Unruhe. Starre der Injektionsstelle.

1 h. 10 m. Pupille mäßig verengt. Willkürliche Bewegungen träge. Das Tier verträgt die Rückenlage.

1 h. 50 m. Atmung oberflächlich. Mechanisch gereizt, nur schwache Bewegung der Extremitäten.

2 h. 30 m. Atemstillstand.

2 h. 40 m. Jeder äußere Reiz bewirkt Streckung der Extremitäten.

3 h. 30 m. Vollständige Paralyse. Das Herz schlägt noch, in der Minute 8.

Versuch II. Rana esculenta, mittelgroß.

12 h. 10 m. 0,3 ccm in den Brustlymphsack. Unruhe. Starre der Brustmuskulatur.

12 h. 37 m. Verträgt die Rückenlage. Mangelhafte willkürliche und Reflexbewegungen. Pupillenverengerung.

1 h. Willkürliche Bewegung aufgehört. Keine Reaktion auf mechanische Reize.

1 h. 10 m. Mechanisch gereizt Streckung der Extremitäten.
1 h. 50 m. Vollständige Lähmung.
1 h. 52 m. Direkte elektrische Reizung des Rückenmarks, selbst 0 cm Rollenabstand bedingt keine Reaktion. Der Nervus ischiadicus ;iert bei 45 cm Rollenabastnd.

Versuch III. Rana temporaria, klein.

1 h. 20 m. 0,3 ccm in den Brustlymphsack. Lokale Muskelstarre.
1 h. 50 m. Pupillenverengerung. Verträgt die Rückenlage. Sehr vache Bewegung auf Reizung.
2 h. 40 m. Willkürliche und Reflexbewegungen vollständig gevunden. Elektrische Reizung mit stärkstem Strom, auf die Rücken- : appliziert, bedingt keine Reaktion. Der Nervus ischiadicus reagiert 22 cm Rollenabstand.

Ausgehend von der Vermutung, daß dem Skimmianin wegen er Muskelstarre erzeugenden und an Esculenta die Reflexerregbarerhöhenden Eigenschaften auch die anderen Wirkungen des 'eins zukommen würden, habe ich die Wirkung auf die Muskel- ›it und Nierenfunktion eingehend studiert[1]). Zunächst werde hier die erste Frage behandeln, von der zweiten wird weiter :n die Rede sein.

Um zu bestimmen, wie sich bei der Skimmianinwirkung die ›lute Kraft und die Arbeitsleistung der Muskeln verhalten, wurde ıchen zuerst das eine Bein unter Vermeidung des Blutverlustes Oberschenkel amputiert, woraus rasch das Muskelpräparat vom trocnemius nach dem üblichen Verfahren angefertigt und zur ersuchung in die feuchte Kammer gebracht wurde. Der Frosch de nun mit bestimmten Dosen des Giftes subkutan an der Brust ;iftet und losgebunden, und nach einer gewissen Zeit der andere trocnemius ebenfalls der Untersuchung unterworfen. Der Versuch de sonst im übrigen ungefähr nach der Angabe Santesson[2]) geführt. Die Schleuderung wurde aber nicht durch einen ıtschukstrang, sondern dadurch vermieden, daß das Gewicht als rlastung nahe der Hebelachse, 5 mm entfernt, angehängt wurde, ırend der Muskel in einer Entfernung von 20 mm den Hebel anf. In den folgenden Protokollen ist die wirkliche Belastung, die Muskel zu heben hatte, angegeben, auch das Gewicht des ›els usw. mitgerechnet. Bemerkt sei noch, daß ich mich durch reiche Vorversuche davon überzeugt habe, daß bei den nicht ver-

1) Man vergleiche: Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. S. 82 u. f. ıig 1902.
2) Santesson, dieses Archiv. Bd. XXX. S. 415. 1892.

gifteten Tieren beide Gastrocnemien genügend übereinstimmende Resultate geben.

Versuch IV. Rana esculenta, 22 g Körpergewicht.

10 h. 15 m. Rechtes Bein amputiert. Der Gastrocnemius präpariert. 0,15 ccm Giftlösung auf 0,6 ccm verdünnt in den Brustlymphsack injiziert.

11 h. 40 m. Präparation des linken Gastrocnemius.

Belastung in g	Rechter Gastrocnemius (normal). Versuchsanfang: 10 h. 30 m.		Linker Gastrocnemius (vergiftet). Versuchsanfang: 1 h. 55 m.	
	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g × mm	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g × mm
8,0	3,375	27,000	3,750	30,000
15,5	2,750	42,625	3,125	48,438
28,0	2,275	63,700	2,250	63,000
53,0	2,125	112,625	1,500	79,500
78,0	1,825	142,350	1,125	87,750
103,0	1,500	154,500	0,800	82,400
128,0	1,125	144,000	0,550	70,400
153,0	0,950	145,350	0,125	19,125
203,0	0,325	65,975	0	0
253,0	0,075	18,975	0	0
8,0	2,575	—	2,500	—

Versuch V. Rana esculenta, 32 g Körpergewicht.

11 h Rechtes Bein amputiert. 0,05 ccm Giftlösung auf 0,2 ccm verdünnt in den Brustlymphsack injiziert.

12 h. 40 m. Präparation des linken Gastrocnemius.

Belastung in g	Rechter Gastrocnemius (normal). Versuchsanfang: 11 h. 10 m.		Linker Gastrocnemius (vergiftet). Versuchsanfang: 12 h. 50 m.	
	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g × mm	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g × mm
8,0	4,375	35,000	4,075	32,600
15,5	3,750	58,125	3,425	53,088
28,0	2,875	80,500	2,700	75,600
53,0	2,500	132,500	2,250	119,250
78,0	1,950	152,100	1,325	103,350
103,0	1,625	167,375	0,575	59,225
128,0	1,375	176,000	0,375	48,000
153,0	0,925	141,525	0	0
203,0	0,375	76,125	0	0
8,0	2,425	—	2,175	—

Die beiden Versuche zeigen, daß sowohl die absolute Kraft als auch die Arbeitsleistung der Muskeln bei der Skimmianinvergiftung keinerlei Erhöhung erfahren, sondern eher eine deutliche Abschwächung. Ob diese Herabsetzung der Leistungsfähigkeit auf der direkten Wirkung des

mmianins auf die Muskeln beruht oder vielmehr nur Folge der ktion der Flüssigkeit ist, wie Santesson[1]) bei der Injektion er indifferenten Kochsalzlösung konstatiert hat, läßt sich vorig nicht bestimmen.

Auf das Froschherz wirkt das Skimmianin zunächst nur pulsangsamend, doch gesellen sich bald dazu solche Störungen der stole, daß die letztere immer unvollkommener und kürzer wird. der Zeit nimmt die Zahl der Herzschläge immer mehr ab, und ter büßt auch die Systole ihre Stärke ein, so daß die Herzarbeit ein Minimum eingeschränkt wird. Schließlich steht das Herz er steter Abnahme der Schlagzahl still und läßt sich nicht mehr ch mechanische Reize in Bewegung setzen. Der Vorhof schlägt len späteren Stadien doppelt schnell als der Ventrikel und überert die Kontraktionen derselben.

Beispiel:

Versuch VI. Rana esculenta, gefenstert.

Zeit	Puls in der Minute	Bemerkungen
der Vergiftung	40	—
11 h. 10 m.	—	0,5 ccm Giftlösung in den rechten Schenkellymphsack.
12 m.	34	Stärke der Diastole und Systole unverändert.
18 m.	28	—
22 m.	26	—
27 m.	26	—
35 m.	22	Diastole unvollkommen.
40 m.	20	—
50 m.	22	—
12 h. 00 m.	20	—
35 m.	14	—
1 h. 25 m.	14	Systole unvollkommen.
2 h. 25 m.	8	Vorhofkontraktion 16 in der Minute.
3 h. 40 m.	6	Vorhofkontraktion 12 in der Minute.
4 h. 50 m.	0	Ventrikelstillstand. Mechanisch unerregbar. Vorhofkontraktion 12 in der Minute.

Diese Pulsverlangsamung wird ebenfalls bei den vorher atropinisten Fröschen beobachtet, und die nachträgliche Injektion von opin übt darauf auch keinen Einfluß, sodaß ihr eine Erregung Hemmungsvorrichtungen nicht zu grunde liegen kann. Andererseits habe ich konstatiert, daß die durch Skimmianin stark abchwächte Herzarbeit durch Helleboreïn gar nicht beeinflußt wird die mangelhafte Systole ebensowenig durch Physostigmin verkt werden kann. Es liegt also der Gedanke sehr nahe, daß das

1) Santesson, loc. cit. S. 418.

Gift direkt den Herzmuskel angreift, der schließlich in den Zustand der vollständigen Paralyse versetzt wird.

B. Versuche an Kaninchen.

Das Skimmianin ruft an Kaninchen nur bei direkter Einspritzung in das Blut allgemeine Vergiftungssymptome hervor. Bei der schwersten Vergiftung gehen die Tiere rasch unter schwachen Krämpfen durch primären Herzstillstand zu grunde. Nach den kleineren Dosen bildet der Streckkrampf das Hauptsymptom, welches allerdings nur kurz andauert. Daneben sieht man manchmal dyspnoisches Atmen und Pupillenverengerung. Alle diese Erscheinungen verschwinden verhältnismäßig schnell, und es bleibt keine dauernde Störung zurück. Noch kleinere Gaben bringen überhaupt keine Erscheinungen hervor.

Beispiele:

Versuch VII. Kaninchen von 3175 g.

2 h. 3 m. 12 ccm Giftlösung in die Ohrvene.

2 h. 4 m. Schon während der Injektion einige Krämpfe; Herzschläge unfühlbar. Atmung flach und selten.

2 h. 6 m. Atemstillstand.

Versuch VIII. Kaninchen von 2150 g.

2 h. 37 m. 6 ccm Giftlösung in die Ohrvene.

2 h. 38 m. Streckkrampf. Herzbewegung regelmäßig, Dyspnoë, Cyanose, Pupillenverengerung.

2 h. 48 m. Nachlaß der Erscheinungen.

3 h. Nur leichte Schwäche. Am anderen Morgen Erholung.

Der Blutdruckversuch ergibt eine deutliche Druckerniedrigung, die jedesmal direkt nach der intravenösen Injektion des Giftes eintritt. Dabei werden eine Verkleinerung der Pulsamplitude und manchmal eine nicht unbeträchtliche Pulsfrequenzzunahme beobachtet. Diese Druck- und Pulsveränderungen sind nur vorübergehend, und der Druck steigt allmählich, häufig sogar über die frühere Höhe. Beispiel:

Versuch IX. Kaninchen von 2780 g.

Carotis dextra wird mit dem Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
Vor d. Vergift.	125,4	44	—
3 h. 42 m.	—	—	0,5 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	109,5	44	6 Sekund. nach der Injektion. Puls klein.
3 h. 45 m.	126,0	44	—
50 m.	129,0	45	—

	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
n.	136,5	44	—
n.	133,5	44	—
n.	133,0	44	—
n.	—	—	1,0 ccm in die rechte Halsvene.
	64,5	46	10 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
n	112,0	45	—
n.	123,0	46	—
n.	—	—	2,0 ccm in die rechte Halsvene.
	38,0	53	20 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
n.	125,0	41	—
n.	140,3	37	—
n.	101,5	37	—
n.	—	—	2,5 ccm in die rechte Halsvene. Krampf.
	34,6	48	16 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
n.	56,0	42	—
n.	107,0	41	—
n.	126,0	40	Versuch abgebrochen.

sichtlich der Ursache dieser regelmäßigen Druckerniedrigung r Injektion ist von vornherein nicht an eine Reizung des mungsapparates zu denken, weil die Pulszahl in den meisten ine Zunahme erfährt. Die Richtigkeit des Satzes habe ich i atropinisierten Kaninchen bestätigt, an welchen ebenfalls : Druckerniedrigung beobachtet wurde.

nächste Versuchsreihe, die an chloralisierten Kaninchen rt wurde, gestattet uns folgende Schlußfolgerungen.

)ie primäre Druckerniedrigung ist nicht die Folge einer veiterung, weil sie auch bei chloralisierten Tieren deutlich tritt. 2. Die sekundäre Drucksteigerung ist die Folge der engerung, da sie bei chloralisierten Tieren niemals be- werden kann, und der Druck überhaupt nur zur früheren ırückkehrt. Die Druckerniedrigung ist also eine : Wirkung des Skimmianins auf das Herz, und die folgende Steigerung ist sehr wahrscheinlich auf npensatorische Verengerung der peripheren Ge- rückzuführen. Beispiel:

Versuch X. Kaninchen von 2990 g.

	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
n.	—	—	2,0 Chloralhydrat in den Magen.
n.	—	—	Die rechte Carotis mit dem Hg-Manometer verbunden.
n.	84,5	38	—
n.	—	—	1,0 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
—	56,0	45	Gleich nach der Injektion.
—	48,0	45	20 Sekunden nach der Injektion.
10 h. 05 m.	61,0	40	—
10 m.	70,0	40	—
17 m	81,0	40	—
25 m.	84,5	40	—
26 m.	—	—	1,0 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	66,0	40	Gleich nach der Injektion.
—	45,0	45	30 Sekunden nach der Injektion.
27 m.	47,0	46	—
30 m.	70,5	42	—
40 m.	73,5	40	—
47 m.	80,0	41	—
48 m.	—	—	0,5 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	57,3	40	20 Sekunden nach der Injektion.
49 m.	64,4	40	—
52 m.	70,8	41	—
11 h 07 m.	81,6	39	—
26 m.	82,4	37	—
27 m.	—	—	2,6 ccm Giftlösung in die linke Ohrvene.
28 m.	36,4	40	—
29 m.	40,0	44	—
33 m.	84,0	45	—
12 h. 35 m.	80,0	44	Versuch abgebrochen.

Auf die Harnsekretion übt das Skimmianin keinen Einfluß. Ich habe an Kaninchen verschiedene diesbezügliche Versuche angestellt. Während das zur Kontrolle untersuchte Diuretin eine deutliche Steigerung der Harnsekretion hervorrief, erwies sich meine Substanz auch bei chloralisierten Tieren unwirksam.

Da das Skimmianin den Charakter einer sehr schwachen Base hat, an Froschmuskeln, besonders stark an den Temporariamuskeln, Starre erzeugt und namentlich bei Esculenten die Reflexerregbarkeit erhöht, so könnte man vielleicht vermuten, daß es ein Purinderivat sei [1]). Indes fehlen ihm andere, den Purinderivaten charakteristische Wirkungen, nämlich die diuretische und die die Leistungsfähigkeit der Muskeln steigernde. Auch seine molekulare Zusammensetzung stimmt mit den Purinderivaten nicht überein, denn diese Verbindung hat nur 3 Atome Stickstoff im Molekul, während der Purinkern bekanntlich 4 enthält. Aus alledem ergibt sich, daß das Skimmianin kein Purinderivat ist und auch nicht zur Coffeïngruppe gerechnet werden kann.

1) Vergl. Schmiedeberg, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. J. G. 34. S. 2550. 1901.

VII.

)eiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg i. E.

). Über die Natur und die Ursachen der Morphinglykosurie.

Von

Dr. Riccardo Luzzatto,

Privatdozent und Assistent am Pharmakologischen Institut zu Sassari.

Über Morphinglykosurie fehlen bisher noch ausreichende Unterhungen. Es ist nur bekannt, daß in einigen Vergiftungsfällen mit sem Alkaloid, wie auch mit anderen Substanzen, die vorzugsise auf das Centralnervensystem wirken, Zucker im Harn geden wurde, so namentlich von Damman[1]), Naunyn[2]), Araki[3]), n Noorden[4]), Coronedi[5]), Giacosa[6]), Bendix[7]). Aber gesagt, es gibt darüber keine eigenen Untersuchungen. Denn Arbeit von Bendix betrifft mehr das Chloroform als das rphin; die Arbeiten von Nebeltau[8]) andere Substanzen der uppe der Hypnotica, wie Sulfanat usw., abgesehen von den Arten über die Glykosurie nach Vergiftung mit Kohlenoxyd. Auf Angaben verschiedener Autoren komme ich weiter unten zurück. wende mich jetzt zu der Beschreibung der Untersuchungen, die

1) Damman, Virchows Jahresber. 1878. Bd. I.

2) Naunyn, Der Diabetes melitus. 1899.

3) Araki, Über die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV. 1891. — Id. III. Mitung. Bd. XVI. 1892.

4) von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels 1894.

5) G. Coronedi, Saggio di uno studio critico sperimentale intorno all' one biologica del Luebraco bianco e dei suvi alcaloidi. Ann. di Farmacologia imica 1899.

6) P. Giacosa, Trattato di Materia medica ecc. Torino 1900.

7) E. Bendix, Über alimentäre Glykosurie nach Narkosen. Zentralbl. f. offwechsel- und Verdauungskrankheiten. 1902.

8) E. Nebeltau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zeitschr. f. Biol. XVIII. 1891.

ich im pharmakologischen Institut zu Sassari begonnen und im pharmakologischen Institut zu Straßburg fortgesetzt habe.

Versuche an Hunden und Kaninchen.

Wenn man einem Hunde ziemlich starke Morphingaben (4—5 ctg pro kg Körpergewicht) subcutan oder intravenös einspritzt, so zeigt der Harn meist ein ziemlich starkes Reduktionsvermögen. Diese Erscheinung findet gewöhnlich 4—5 Stunden nach der Einspritzung statt; viel schneller aber, wenn das Morphin intravenös eingespritzt wird. Es handelt sich nicht um eine langdauernde Erscheinung, da sie mit dem Aufhören der Morphinwirkung vollständig verschwindet. Ich muß aber bemerken, daß diese Erscheinung nicht immer konstant ist und daß es individuelle Bedingungen gibt, welche manches Mal das Auftreten der Glykosurie verhindern, selbst wenn alle anderen Symptome der Morphinvergiftung entwickelt sind. In anderen Fällen ist eine größere als die gewöhnliche Morphingabe erforderlich, um die Glykosurie zu erzeugen. Im allgemeinen braucht man 0,35—0,60 g Morphinum hydrochloricum bei einem 7—8 kg schweren Hunde, um die Glykosurie zu erhalten. Auch bei Kaninchen findet diese Verschiedenheit statt. Man muß bei ihnen außerdem, sicherlich wegen ihrer viel geringeren Empfindlichkeit gegen Morphin, viel größere Gaben anwenden (bis 1 g).

Über die Stärke des Reduktionsvermögens des Harns und die Natur der ausgeschiedenen reducierenden Substanz.

Das Reduktionsvermögen des Harnes nach Morphinvergiftung ist niemals sehr stark. Mit Fehling's Lösung titriert, entspricht es ungefähr 5—6 pro Mille Dextrose, gewöhnlich aber ist es noch geringer (2—4 pro Mille). Und da bei meinen Hunden die ausgeschiedene Harnmenge 300—400 ccm betrug, so ergibt sich, daß die reduzierende Substanz, auf Dextrose berechnet, nie mehr als 2 g betrug.

Das Reduktionsvermögen des Harns ist zweifellos an das Vorhandensein von Traubenzucker gebunden. In der Tat war der Harn oder besser die mit ammoniakalischer Bleilösung isolierte Substanz optisch rechtsdrehend, mit Bierhefe gärungsfähig, zeigte nicht die Farbreaktionen der Pentosen oder der Glykuronsäure und gab mit Phenylhydrazinhydrochlorid und Natriumacetat einen sehr reichlichen Niederschlag von Osazonkrystallen, welche nach

erholtem Umkrystallisieren aus Alkohol und auch aus Pyridin Schmelzpunkt bei 203—206° hatten. Dieser Schmelzpunkt entht bekanntlich dem Schmelzpunkt des Traubenzuckerosazons. Deshalb scheint es mir nicht erforderlich, weitere Beweise für Dextrosenatur der reduzierenden Substanz beizubringen.

In Bezug auf die Ursache der Morphinglykosurie kann ich jetzt sagen, daß sie durch Hyperglykaemie bedingt ist, wodurch sie wesentlich von anderen Glykosurieformen, z. B. der Phlorhizinosurie, unterscheidet, welche wie es scheint durch Zustände in Nieren bedingt wird.

Der folgende Versuch veranschaulicht das Gesagte im einzelnen.

I Versuch. 24. Juni 1903. Hündin von 6,0 kg Körpergewicht. Harn ist ganz normal. Aus der rechten Vena jugularis externa en 20 ccm Blut entnommen und durch die linke Vena jugularis na nach und nach während zweier Stunden 0,30 g Morphinchlorid eingespritzt.

Gleichzeitig wird der Harn durch Katheterisieren nach und nach nmelt. Schon drei viertel Stunden nach der intravenösen Einzung enthält der Harn Zucker. Die ganze während des Versuchs eschiedene Harnmenge betrug 150 ccm, und das Reduktionsvermögen rach 5 pro Mille (= total 0,75 g Zucker).

Nach vier Stunden wird das Tier durch Verbluten getötet, das , 180 ccm, gerinnen gelassen und in dem Serum dieser und der eren Blutportion die Zuckermenge bestimmt. Die enteiweißten Sera len mit Bleiacetat und ein wenig Tierkohle behandelt und das Reionsvermögen bestimmt.

Das Serum des Blutes vor der Vergiftung hatte ein Reduktionsögen von 0,25 pro Mille, das des Morphinblutes betrug dagegen pro Mille. Aus dem letzteren wurde das Osazon dargestellt, welches dem des Traubenzuckers übereinstimmte.

Auch andere Untersuchungen, in welchen das Serum von minoiden Substanzen mit Sublimat befreit wurde, gaben die chen Resultate. Es findet also ohne Zweifel eine Hyperaemie statt, und das Auftreten von Zucker im Harn ist an die mehrung des Zuckers im Blute gebunden.

Einfluß der Nahrung auf die Stärke des Reduktionsvermögens.

Die zahlreichen von mir in dieser Richtung ausgeführten Verie zeigen, daß der Einfluß, welchen die Nahrung auf die Stärke Reduktionsvermögens ausübt, kein bedeutender ist. Bendix[1]) mit Chloroform und auch mit Morphin ähnliche Untersuchungen geführt. Mit Chloroform fand er, daß es Glykosurie nur erzeugt,

1) a. a. O. oben S. 95.

wenn das Tier gleichzeitig mit Zucker gefüttert wird, so daß es sich nur um eine wahre alimentäre Glykosurie handelte.

Mit Morphin wurden nicht so konstante und übereinstimmende Resultate erhalten. Ich kann, wie gesagt, auf Grund meiner Untersuchungen nicht behaupten, daß der Einfluß der Nahrung ein sehr bedeutender ist. Um diesen Zusammenhang zu prüfen, habe ich folgende Versuche angestellt.

II. Versuch. 4. Februar 1904. Hund von 12 kg. Harn ganz normal. Fleischfütterung. 200 g täglich. Einige Stunden nach der Fütterung spritzte ich 0,40 g Morphinhydrochlorid subcutan ein. Der Hund erbrach nicht.

5. Februar. Das Reduktionsvermögen des Harns (300 ccm) beträgt 3,4 pro Mille; die totale Zuckermenge also 1,02 g.

In diesem wie auch in allen anderen Fällen wurde der Harn auch polarimetrisch untersucht, und die Drehung entsprach genau den Bestimmungen mit der Fehling'schen Lösung.

7. Februar. Der Hund wird mit 200 g Fleisch und 40 g Traubenzucker gefüttert. Nach einer Stunde ungefähr wird ihm nach und nach 0,40 g Morphinhydrochlorid eingespritzt.

8. Februar. Das Reduktionsvermögen des Harns (350 ccm) beträgt 3,5 pro Mille, die totale Zuckermenge also 1,22 g. Selbstverständlich wurde bei jeder Untersuchung die Blase durch Katheterisieren vollständig entleert.

III. Versuch. 10. Februar. Derselbe Hund wird während drei Tagen mit Brot (150 g), Zucker (30 g), gekochter Stärke und ein wenig Fleischbrühe gefüttert.

13. Februar. Dieselbe Nahrung. Der Hund erhält subcutan 0,40 g Morphin.

14. Februar. Das Reduktionsvermögen des Harns (310 ccm) beträgt 4 pro Mille, totale Zuckermenge 1,24 g.

Sowohl bei Fleischfütterung allein, wie bei dieser und Zucker scheidet der Hund nach Morphin Zucker aus. Die Nahrung scheint demnach keinen bedeutenden Einfluß auf die Zuckerausscheidung auszuüben.

Was ferner den Einfluß des Hungerzustandes auf die Morphinglykosurie betrifft, so habe ich darüber mehrere Versuche ausgeführt; aus ihnen erhellt, daß man Glykosurie nur erhalten kann, wenn der Hungerzustand nicht zu lange dauert (5—6 Tage). Auch in diesem Falle muß man eine stärkere Gabe als die gewöhnliche einspritzen. Wenn im Gegenteil der Hungerzustand etwas länger dauert (10—12 Tage), so bleibt die Glykosurie aus, selbst wenn die Morphingabe viel größer als gewöhnlich ist.

Dafür kann ich einige Beispiele anführen.

IV. Versuch. Hund 8 kg. Man muß, um die Glykosurie zu erzeugen, rend des Fütterungszustandes 0,50 Morphinhydrochlorid anwenden. Reduktionsvermögen des Harns beträgt dann 3,5 pro Mille. Totale nmenge 180 ccm; Zuckermenge = 0,63 g. Nach fünf Tagen des gerns (dem Hunde wurden mit der Schlundsonde nur 250 ccm Wasser .breicht) erzeugt die gleiche Morphingabe keine Glykosurie, die tritt nach der Einspritzung von 0,75 g ein. Das Reduktionsvermögen Harns beträgt 1,35 pro Mille: — Harnmenge 250 ccm — Zuckerge = 0,337 g.

V. Versuch. Demselben Hunde wird während elf Tagen nur ıser wie im vorherigen Versuche verabreicht. 0,75 g Morphin am e des elften Tages eingespritzt, erzeugten keine Glykosurie.

Die vorstehend mitgeteilten Versuche ergeben, daß das Vordensein des Glykogens im Organismus eine notwendige Begung für das Auftreten der Morphinglykosurie ist.

ıfluß der Morphingewöhnung auf das Auftreten der Glykosurie.

In zahlreichen Versuchen über die Ursachen der Gewöhnung an phin, bestätigte E. Faust[1]), daß „der Darm der einzige Ausıidungsweg des Morphins aus dem Organismus ist und daß, ırend bei einer einmaligen akuten Vergiftung rund 70 Proz. des verleibten Morphins in den Fäces wiedergefunden werden, bei auernder Darreichung in allmählich steigenden Gaben die ausschiedene Menge immer mehr abnimmt, und schließlich sich überpt kein Morphin mehr in den Fäces findet[2])".

Die Zerstörung des Morphins hängt von einer allmähligen Verkung der gewöhnlichen Spaltungsvorgänge im Organismus ab. l die Immunität der angewöhnten Tiere gegen selbst große rphingaben besteht gerade in der vermehrten Fähigkeit des ganismus, Morphin zu zerstören.

Da Faust fand, daß alle Morphinvergiftungssymptome mit der wöhnung verschwinden oder viel schwächer werden, so wollte ich suchen, ob das auch für die Glykosurie gelte.

Dafür habe ich einige ganz übereinstimmende Versuche ausührt, von denen ich einen anführen will.

VI. Versuch. 13. Februar 1904. Hund 12 kg Körpergewicht. ı Glykosurie zu erzeugen, braucht man 0,50 g Morphiumhydrochlorid. r am folgenden Tag gesammelte Harn (250 ccm) reduziert ziemlich rk 4 pro Mille — totale Zuckermenge = 1,00 g.

1) E. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Dieses :hiv. 1900. Bd. XLIV. S. 217.

2) O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie in bezug auf Arzneitellehre und Toxikologie. Leipzig, IV. Aufl., 1902.

16. Februar. Subcutan 0,06 g Morphin. Während eines Monates werden dem Hunde täglich um 2 ctg steigende Gaben eingespritzt. So wurde erreicht, daß nicht nur die 0,50 g, welche früher genügten, um Glykosurie zu erzeugen, sondern auch stärkere Gaben (0,66—0,75 g) keinen Einfluß mehr darauf hatten.

Diese Tatsache stimmt vollständig mit Faust's Untersuchungen über das Verschwinden der Vergiftungssymptome bei der Gewöhnung an Morphin überein.

Über den Stoffwechsel der mit Morphin vergifteten Tiere.

Es schien mir von Interesse, den Stoffwechsel der mit Morphin vergifteten Tieren zu untersuchen, um zu erfahren, ob es eine Beziehung zwischen Glykosurie und Stoffwechselveränderungen gibt.

Während über den Gaswechsel bei therapeutischen und toxischen Morphingaben zahlreiche Untersuchungen vorhanden sind, ist über den N-Stoffwechsel bei toxischen Morphingaben nur sehr wenig bekannt. In dieser Richtung habe ich zweierlei Versuche ausgeführt, indem ich den Stoffwechsel einerseits an gut gefütterten, andererseits an hungernden Hunden untersucht habe.

Ich muß aber bemerken, daß die erste Versuchsreihe viele Schwierigkeiten bietet; denn es ist nicht leicht, den Hund immer mit derselben Nahrungsmenge zu füttern, weil er bei der Morphinverabreichung oft erbricht oder nach hohen Dosen am folgenden Tage nicht fressen will. Deshalb mußte ich in der ersten Versuchsreihe immer das Tier vormittags füttern und nachmittags das Morphin einspritzen. Überdies konnte ich nur jeden zweiten Tag Morphin verabreichen. Die Tiere wurden immer mit gemischter Nahrung gefüttert (Fleisch und Brot). Es wäre ohne Zweifel viel bequemer gewesen, dem Hunde stets dieselbe Milchmenge mit der Schlundsonde beizubringen.

Ich konnte für meinen Zweck aber diese Art der Fütterung nicht brauchen, wegen einiger mit dieser Nahrung verbundenen Folgen, über welche ich in einer besonderen Arbeit Mitteilung machen werde. Bei jeder Versuchsreihe wurde der Stoffwechsel in der Vorperiode, Hauptperiode und Nachperiode bestimmt. In der ersten Versuchsperiode wurden Stickstoff und Phosphorsäure in der Nahrung, in den Fäces und im Harn bestimmt. In der zweiten Versuchsperiode wurden in den Fäces und im Harn Stickstoff, totale Schwefelsäure, Phosphorsäure und Harnsäure bestimmt. Es kam bei diesen Versuchen darauf an, festzustellen, ob unter der Morphin-

kung eine Vermehrung des Eiweißzerfalles stattfindet und ob der vergifteten Tieren erscheinende Zucker aus zerstörten Eiweißmolekülen abstammen könnte. Dieses kommt, wie bekannt, bei gen pathologischen Zuständen vor, wie z. B. bei jenen Diabetikern, che mit strenger Fleischnahrung immer Zucker ausscheiden; oder h bei einigen Vergiftungen, wie z. B. nach Straub[1]), bei der giftung mit CO. Ich werde am Ende dieser Arbeit die Folgegen aus meinen Resultaten anführen. Jetzt will ich die von mir estellten Versuche beschreiben.

Die Resultate sind vielleicht klarer, wenn ich sie in den folden Tabellen zusammenstelle.

VII. Versuch. Hund 10 kg schwer. Während sechs Tagen wird mit gekochtem Fleisch (300 g), trocknem Brot (50 g) und Wasser 0 ccm) gefüttert.

Aus folgenden Tabellen ersieht man den Verlauf der gesamten periode und die Stickstoff- und Phosphorsäure-Bilanz.

Vorperiode mit Fütterung.

im	N der Nahrung täglich	P_2O_5 der Nahrung täglich	Harnmenge	Spez. Gewicht des Harnes	N des Harnes	P_2O_5 des Harnes	Gesamte Menge d. trock. Fäces in d. ganzen Periode	N der Fäces	P_2O_5 der Fäces	Bemerkungen
i. i 4.	12,65 g = Fleisch N 11,547 g + Brot N 1,078 g	1,63 g = Fleisch P_2O_5 1,63 g + Brot P_2O_5 0,20 g	350	1017	11,1832	1,33				N wurde nach Kieldahls Methode, P_2O_5 mit Uranacetatlösung bestimmt.
.			275	1018	11,5286	1,32				—
.			270	1018	11,3392	1,323				—
.			230	1019	11,4632	1,421				—
ini			—	—	—	—	81 g	4,730 g	,458 g	Es wurde dem Hunde dieselbe Nahrung verabreicht, aber keine Untersuchung ausgeführt.
.			490	1015	11,3280	1,421				—
.			340	1016	11,1860	1,36				In dieser wie auch in allen anderen Perioden wurde jeden Tag zu derselben Zeit die Blase vollständig entleert.
.			405	1016	—	1,3635				

Aus vorstehender Tabelle können wir die Stickstoff- und osphorsäure-Bilanz so zusammenstellen:

1) W. Straub, Über die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach lenoxydvergiftung. Dieses Archiv. Bd. XXXVIII. 1897. S. 139.

Eingeführter N	Ausgeschiedener N	N-Bilanz	Eingeführte P_2O_5	Ausgeschiedene P_2O_5	P_2O_5-Bilanz
75,75	72,756	+ 2,992	10,98	9,633	+ 1,347

Da der Hund in ausreichendem Stoffwechselgleichgewicht war, so begann ich mit der Morphineinspritzung.

Die Versuchsperiode dauerte ebenfalls sechs Tage. Nach der ersten Einspritzung erbrach das Tier, sodaß an dem nachfolgenden Tage eine starke Verminderung der Stickstoffausscheidung stattfand.

In dieser Hauptperiode wurde dem Hunde nur die Hälfte der Nahrung verabreicht, da er nicht mehr fressen wollte, und nur jeden zweiten Tag wurde Morphin eingespritzt.

In der folgenden Tabelle sieht man den Verlauf dieser Periode.

Hauptperiode mit Fütterung

Datum	N der Nahrung täglich	P_2O_5 der Nahrung täglich	Harnmenge	Spez. Gew. des Harnes	N des Harnes	P_2O_5 des Harnes	Reduktionsvermögen des Harnes	Menge der Fäces in der ganzen Periode	N der Fäces	P_2O_5 der Fäces	Eingespritzte Morphingabe	Bemerkungen
6. Juni 1904	Spuren	Spuren	—	—	—	—	—				0,10	Der Hund hat d. ganze Nahrung erbrech.
6.- 7.	6,312	0,915	70	1019	2,842	0,595	—				—	—
7.- 8.	6,312	0,915	425	1018	11,2140	1,3125	—				0,30	—
8.- 9.	6,312	0,915	105	1016	4,5843	0,4935	—	85 g	1,915 g	0,45 g	—	—
9.-10.	6,312	0,915	315	1019	11,3739	1,1725	Zuck. 2‰. Totale Zuckermenge 0,63 g				0,50	—
10.-11.	6,312	0,915	300	1017	9,42	1,050	—				—	Das Reduktionsvermögen ist ganz verschwunden.

Aus der vorstehenden Tabelle ergibt sich die folgende Stickstoff- und P_2O_5 Bilanz:

Eingeführter N	Ausgeschiedener N	N-Bilanz	Eingeführte P_2O_5	Ausgeschiedene P_2O_5	P_2O_5-Bilanz
31,56	41,2492	— 9,5892	4,575	5,0735	— 0,4985

Die N-Ausscheidung in dieser Periode läßt sich wegen der verderten Ernährung natürlich nicht mit jener der vorhergehenden riode vergleichen, wohl aber mit der N-Ausscheidung in der folnden Periode in welcher die Nahrungsaufnahme die gleiche war, e während der Morphininjektion. Die nachstehende Tabelle zeigt, ß im Harn nicht wie in der Morphinperiode viel mehr, sondern ar weniger Stickstoff ausgeschieden wird, als mit der Nahrung fgenommen wurde.

Nachperiode mit Fütterung.

atum	N der Nahrung	P_2O_5 der Nahrung	Harnmenge	Spez. Gew. des Harnes	N des Harnes	P_2O_5 des Harnes	Menge der Fäces	N der Fäces	P_2O_5 der Fäces
Juni	6,312	0,915	270	1016	5,94	0,938	3	0,092	0,057
»	6,312	0,915	260	1016	5,90	0,817	—	—	—
»	6,312	0,915	250	1015	5,75	0,80	—	—	—

Die Stoffwechsel-Bilanz dieser Periode ersieht man aus folgen-r Tabelle.

ngeführter N	Ausgeschiedener N	N-Bilanz	Eingeführte P_2O_5	Ausgeschiedene P_2O_5	P_2O_5-Bilanz
18,936	17,682	+ 1,254	2,745	2,612	+ 0,133

In der zweiten Versuchsreihe wurde der Hund im Hungerzustand lassen. Folgende Tabelle enthält die Resultate.

Vorperiode ohne Fütterung.

Morphingabe	Harnmenge	Spez. Gew. des Harnes	N des Harnes	P_2O_5 des Harnes	Harnsäure	Totale H_2SO_4	Menge d. Fäces	N der Fäces	P_2O_5 d. Fäces	Reduktionsvermögen des Harnes ‰	Bemerkungen
—	70	1014	3,101	0,245	0,0367	0,3021	9	0,36	0,135	—	100 ccm Wass. Harnsäure wurde nach Hopkings bestimmt.
—	120	1013	2,1768	0,192	0,0318	0,2589	9	—	—	—	150 ccm Wass.
—	140	1013	2,142	0,196	0,0367	0,3021	9	—	—	—	do.

Hauptperiode ohne Fütterung.

0,25	105	1015	4,410	0,525	0,055	0,44	—	–	—	—	150 ccm Wass.
0,50	155	1017	5,642	0,7695	0,1712	0,6382	8	0,312	0,096	1,2 ‰	Totale Zuckermenge 0,196..
0,50	175	1016	5,43	0,720	0,1547	0,5418	—	—	—	—	150 ccm Wass do.

Nachperiode ohne Fütterung.

Datum	Morphingabe	Harnmenge	Spez. Gew. des Harnes	N des Harnes	P_2O_5 des Harnes	Harnsäure	Totale H_2SO_4	Menge d. Fäces	N der Fäces	P_2O_5 d. Fäces	Reduktionsvermögen des Harnes %	Bemerkungen
21. Juni	—	140	1014	2,828	0,35	0,0336	0,3824	Keine Fäces	Keine Fäces	Keine Fäces	—	150 ccm Wasser.
22.	—	130	1014	2,60	0,26	0,032	0,38				—	do.
23.	—	140	1014	2,28	0,20	0,0315	0,33				—	—

Es ist bemerkenswert, daß der Hund in der Hauptperiode nur nach den ersten 0,50 g Morphin Zucker ausschied; nach der zweiten ebenso großen Einspritzung aber nicht mehr, obgleich die Stoffwechselveränderungen auch in dieser anhielten.

Die Stoffwechselbilanz ergibt sich aus der folgenden Tabelle.

Stoffwechselbilanz bei Hunger.

	N	P_2O_5	Harnsäure	H_2SO_4
Vorperiode	7,7798	0,633	0,1053	0,8631
Hauptperiode	15,794	2,0145	0,38099	1,6200
Nachperiode	7,708	0,81	0,0971	1,0924

Folgerungen aus den Versuchen.

Wie kann man die Morphinglykosurie erklären?

Über die Genese toxischer Glykosurien gibt es verschiedene Anschauungen.

I. Die Glykosurie erzeugenden Gifte wirken ganz ähnlich wie die Bernardsche Piqure, und zwar erregend auf das verlängerte Mark oder allgemein auf das Centralnervensystem. Diese Erregung könnte fast wie ein fermentativer Prozeß wirken. Dadurch würde die Leber von Glykogen befreit und der von Glykogen abstammende Zucker könnte natürlich Hyperglykaemie und Glykosurie erzeugen (von Noorden).

II. Die Glykosurie ist an einen vermehrten Eiweißzerfall gebunden, und der ausgeschiedene Zucker stammt direkt aus dem Eiweißmolekül ab (Straub).

III. Der Übergang von Zucker in den Harn wird durch Sauerstoffmangel bewirkt. Von diesem Sauerstoffmangel, welcher allgemein oder nur an die Leber beschränkt sein kann, hängt die Fähigkeit der Leber ab, das Glykogen zurückzuhalten (Araki).

her ist diese Ansicht fast eine Ergänzung der unter I angeführten, wird von Araki, von Noorden und von anderen vertreten, veit sie Kohlenoxyd, Morphin, Strychnin, Phosphor etc. betrifft.

Am besten untersucht ist die Glykosurie nach Kohlenoxyd-giftung. Straub (l. c.) faßt in einer im Pharmakologischen Institut Straßburg ausgeführten Arbeit die auf diese Glykosurie bezüglichen Resultate folgenderweise zusammen.

I. Eine Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung besteht tatsächlich, aber unter einer bestimmten Bedingung.

II. Diese Bedingung ist, daß das vergiftete Tier Eiweiß zu zerzen hat, d. h.

III. der nach Kohlenoxydvergiftung im Harn auftretende Zucker :steht aus Eiweiß.

IV. Der Zucker kann sowohl aus verfüttertem, als auch aus dem n Körper abgegebenen Eiweiß hervorgehen.

V. Auch aus verfüttertem Leim entsteht unter dem Einfluß der hlenoxydvergiftung Glykosurie.

VI. Eiweißhunger bei überwiegender Kohlenhydratzufuhr (Brotterung) bringt die Glykosurie zum Verschwinden.

VII. Nach Zufuhr von reinen Kohlenhydraten (Stärke-Traubenker, Milchzucker) tritt bei Kohlenoxydvergiftung keine Glysurie auf.

Rosenstein [1]) ist in einer Arbeit „Über den Einfluß der Nahrung die Zuckerausscheidung bei dem Kohlenoxyddiabetes" zu folden weiteren Resultaten gelangt. Hochgradige Eiweißverarmung Organismus verhindert das Auftreten der Glykosurie. Eine derige Eiweißverarmung tritt bereits nach drei Tagen auf, wenn das suchstier gar keine Nahrung erhält.

Bei Zufuhr eiweißarmer, kohlenhydratreicher Nahrung können hrere Wochen vergehen, bis die Glykosurie verschwindet.

Den durch Pankreasverdauung des Fibrins gewonnenen, durch kohol fällbaren Produkten (Peptonen) kann ein Einfluß auf die ckerbildung nicht zuerkannt werden.

Dagegen tritt nach Zufuhr der in Alkohol löslichen Verdauungsdukte unter dem Einfluß der Kohlenoxydvergiftung eine Glysurie auf.

Diese Wirkung tritt auch dann ein, wenn das Tier mehrere ge vor dem Versuche gehungert hat.

1) Rosenstein, Über den Einfluß der Nahrung auf die Zuckerausscheig bei der Kohlenoxydvergiftung. I.-D. Berlin 1897. Aus dem pharmakol. itut zu Straßburg und dieses Archiv. Bd. XL. 1898. S. 363.

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich, daß das Morphin eine starke Vermehrung der Stickstoff-, Phosphorsäure- und Harnsäureausscheidung bewirkt, und es liegt nahe, die Morphinglykosurie auf einen vermehrten Eiweißzerfall zurückzuführen. Gegen diese Auffassung kann man aber geltend machen, daß die Glykosurie in keinem Verhältnis zu dem Eiweißzerfall steht, indem jene nur in mäßigem Grade auftritt.

Allein diese beiden Vorgänge stehen ja überhaupt nicht in einem direkten Zusammenhang zu einander. Es kann starker Eiweißzerfall ohne Glykosurie bestehen. Wenn die letztere zugleich mit starkem Eiweißzerfall auftritt, wie es bei dem Kohlenoxyddiabetes der Fall ist, so muß noch ein anderes die Zuckerausscheidung bedingendes Moment hinzukommen, das aber festzustellen bisher in keinem Falle sicher gelungen ist. Ob der Zucker in meinen Versuchen aus dem Glykogen oder dem Eiweiß stammt, kann ich noch nicht entscheiden. Dazu fehlen Versuche an Tieren bei eiweißfreier oder eiweißarmer Nahrung und gleichzeitiger Zufuhr von Kohlenhydraten.

Ich fasse zum Schluß die Resultate meiner Untersuchungen kurz zusammen.

I. Starke Morphingaben, subcutan oder intravenös eingespritzt, erzeugen bei Hunden und Kaninchen eine Glykosurie.

II. Diese ist eine vorübergehende Erscheinung, da sie mit dem Aufhören der Morphinwirkung vollständig verschwindet.

III. Die Glykosurie ist direkt von einer Hyperglykaemie abhängig.

IV. Die Nahrung hat keinen bedeutenden Einfluß auf die Stärke des Reduktionsvermögens.

V. Ein längerer Hungerzustand verhindert das Zustandekommen der Glykosurie.

VI. Durch vorsichtige allmähliche Gewöhnung an Morphin wird auch das Auftreten der Glykosurie verhindert.

VII. Es scheint keine Beziehung zwischen Stoffwechselveränderungen und Glykosurie zu bestehen.

Straßburg i. E., Juli 1904.

VIII.

beiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

81. Untersuchungen über das Verhalten von Laktose und Galaktose bei Hunden.

Von

Dr. Riccardo Luzzatto,

Privatdozent und Assistent am Pharmakologischen Institut zu Sassari.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden durch die Beobachtung anlaßt, daß bei Fütterung von Hunden mit Milch der Harn regelßig alkalische Kupferoxydlösung reduzierte. Zur Orientierung es zunächst erforderlich, einige Tatsachen in aller Kürze hervorheben, die sich auf das Verhalten der Zuckerarten im Organismus ziehen und sich mit meinen Untersuchungen berühren. Bekanntlich hat Hofmeister[1]) nachgewiesen, daß es bei den Zuckerarten e sogenannte Assimilationsgrenze gibt, welche sich je nach der t des Zuckers und der Art der Tiere ändert. Der Traubenzucker eine der assimilierbarsten Zuckerarten, d. h. eine solche, die entder durch sofortiger Verbrennung oder durch Umwandlung in ykogen ausgenützt werden kann.

Hingegen ist die Assimilationsgrenze des Milchzuckers viel driger, so daß er nach von Müller[2]), Hofmeister[3]) und deren viel leichter in den Harn übergeht als die Dextrose. Und ist besonders bemerkenswert, wie Hofmeister bemerkt, daß erade jene Zuckerarten, die man als Erzeugnisse des Tierkörpers zusehen gewohnt ist, in demselben minder günstige Verbrauchsdingungen finden".

---

1) F. Hofmeister, Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Mitteilung. Über Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Dieses Archiv. XXV. 1889.

2) v. Müller, Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. 1884.

3) Hofmeister, l. c.

Was die Galaktose betrifft, so ist ihre Assimilationsgrenze noch niedriger als die des Milchzuckers. Dies wurde festgestellt und zwar entweder direkt durch den Nachweis ihres leichten Überganges in den Harn (Hofmeister) oder indirekt durch die Bestimmung der von ihr abstammenden Glykogenmenge. (Kausch und Socin[1]).)

Ferner haben sich eingehender mit dem Milchzucker befaßt namentlich C. Voit und seine Schule. Sie beobachteten, daß der Milchzucker, wie auch der Rohrzucker, quantitativ in den Harn übergeht, wenn er subcutan beigebracht wird. Werden dagegen diese Zuckerarten per os beigebracht, so läßt sich der Rohrzucker unter normalen Bedingungen vollständig ausnützen, der Milchzucker nur dann, wenn er im Darm das Ferment, das ihn invertieren kann, (Laktase) findet (Weiland.)[2])

Sonach besteht für die Ausnützungsfähigkeit für die Laktose ein großer Unterschied zwischen jungen Kaninchen, welche Laktase besitzen, und den alten Kaninchen, welche nicht mehr dieses Ferment bilden.

So würde man es auch erklären, warum Kausch und Socin[3]) – Cremer[4]) und andere bei Hunden, welche immer das Ferment (Laktase) erzeugen, gefunden haben, daß der Milchzucker ein ziemlich guter Glykogenbilder ist. Jedoch scheint mir, daß, wenn Galaktose sich schwerer als Laktose ausnützen läßt und dafür leichter in den Harn übergeht und wenn man im Darm der Tiere (z. B. bei Hunden) das Ferment findet, welches die Laktose in Traubenzucker und Galaktose umwandelt, der Übergang von Galaktose in den Harn nach Laktosefütterung sehr leicht stattfinden müßte.

Über diese Erscheinung haben sich jedoch die Schriftsteller wenig verbreitet, wenn wir Prof. Hofmeister[5]) ausnehmen, welcher sich folgendermaßen äußert:

„Beim gesunden Menschen kommt nach Worm-Müller unveränderter Milchzucker im Harn zum Vorschein, nach de Jong neben diesem etwas vergärbarer Zucker. In vorliegendem Falle mußte nun die Wahrscheinlichkeit, daß, falls Spaltung des Milchzuckers erfolgt, Dextrose in Harn auftrete, gering erscheinen, da

1) Kausch u. Socin, Sind Milchzucker und Galaktose direkte Glykogenbilder? Dieses Archiv. 1893.

2) Weiland, Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. Zeitschr. f. Biol. 1899.

3) Kausch u. Socin, l. c.

4) Cremer, Physiologie des Glykogens. Ergebnisse der Physiologie. I. Abteilung. 1902.

5) Hofmeister, l. c.

› Assimilierbarkeit der Dextrose nach dem früher Angeführten ıe so hohe ist. Wohl aber konnte Galaktose in Harn auf- eten."

Tatsächlich fand er, daß, wenn man Milchzucker durch Erhitzen : verdünnten Säuren invertiert und dann verabreicht, die Galaktose ıgeschieden wird. Und dies geschah auch, als er den Tieren ·stallisierte Galaktose gab.

Es ist auch sehr bemerkenswert, daß, wie F. Voigt[1]), Min- ws ki[2]) und andere beobachtet haben, bei Zuckerkranken deren ıimilationsgrenze so niedrig ist, der Milchzucker als solcher nicht den Harn übergeht.

Minkowski[2]) dessen Autorität auf diesem Gebiet maßgebend sagt, daß, „während nach den Beobachtungen von Bischoff l Voit, Worm-Müller, Franz Hofmeister und Graham sk von dem in den Magen eingeführten Milchzucker bei ge- ıden Menschen und Tieren noch leichter als von anderen Zucker- en geringe Mengen in den Harn übergehen können, haben urquelot und Troisier die Angabe gemacht, daß sie bei einem ıbetiker nach Verabfolgung von 200 g Milchzucker nur Trauben- ker und keinen Milchzucker im Harn gefunden hätten. Neuer- gs hat Fritz Voit diese Angabe bestätigt, indem er fand, daß einem Diabetes schwerer Form nach Eingabe von 100 g Milch- ıker eine Mehrausscheidung von 49 g Traubenzucker und nach rabfolgung von 150 g Milchzucker eine solche von 114 g Trauben- ker zustande kam."

Minkowski beobachtete ferner, daß bei Hunden, die infolge ·fernung der Bauchspeicheldrüse diabetisch geworden waren, der chweis von Milchzucker im Harn nach Verabreichung dieses ıkers nicht mehr gelang; im Gegenteil nahm die Ausscheidung Traubenzuckers zu.

Da der Milchzucker bei der Spaltung gleiche Mengen Dextrose l Galaktose liefert, so nimmt Minkowski nach den von ihm altenen Zahlenwerten an, „daß nicht allein die von dem ıgegebenen Milchzucker abgespaltene Dextrose, son- rn auch die Galaktose zu der Erhöhung des Zucker- halts im Harne beigetragen hat".

---

1) F. Voigt, Über das Verhalten von Milchzucker bei Diabetikern. Zeitschr. iol. 1891. — Id, Über das Verhalten der Galaktose bei Diabetikern. Zeitschr. iol. 1892.

2) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstir- on des Pankreas. Dieses Archiv. 1893.

Wenn wir das Gesagte zusammenfassen, so ergibt sich als begründet etwa folgendes.

I. Der Milchzucker geht in den Harn über, wenn er nicht im Darm von der Laktase invertiert wird. (Weiland[1], Cremer[2].) „Seine Verwendung im Organismus hängt wesentlich davon ab, ob er Laktase findet, die ihn zerlegt".

II. Bei zuckerkranken Menschen oder bei Hunden ohne Pankreas geht der Milchzucker niemals in den Harn über.

III. Die Assimilationsgrenze der Galaktose ist erheblich niedriger als die des Milchzuckers, geschweige denn des Traubenzuckers.

Nachdem ich an 6 Hunden festgestellt hatte, daß bei Milchfütterung der Harn Kupferoxyd reduzierte, suchte ich die Natur des reduzierenden Körpers näher festzustellen.

Meine Hunde wogen 8—10 kg; die verabreichte Milchmenge betrug 500—1000 ccm. Die Untersuchung des unmittelbar mittelst Katheterisieren aus der Blase entnommenen Harns lieferte den Beweis, daß die reduzierende Substanz nicht durch Verunreinigung in den Harn gelangt war.

Das Reduktionsvermögen des Harnes, nach Fehlingscher Methode titriert, war nicht hoch, es entsprach durchschnittlich 2 pro Mille Traubenzucker, bei einer Harnmenge von 250—300 ccm. Beim Aufhören der Milchfütterung, also bei Fleischnahrung oder gemischter Kost, hörte das Reduktionsvermögen sofort auf.

Zur Entscheidung der Frage über die Natur der im Harn erscheinenden reduzierenden Substanz, ob Dextrose, Laktose oder Galaktose, machte ich die Fütterungsversuche nicht mehr mit Milch, sondern mit Laktose und Galaktose.

Von den Versuchen mit Laktose teile ich folgenden mit.

I. Versuch. 17. Mai 1904. Hund 10 kg schwer. Harn ganz normal. Um elf Uhr vormittags erhält das Tier 250 g Fleisch, 200 ccm Fleischbrühe und 30 g Laktose auf einmal. Um 4 Uhr nachmittags läßt der Hund 270 ccm Harn. Das Reduktionsvermögen, mit Fehlingscher Lösung bestimmt, entspricht 3 pro Mille, auf Traubenzucker berechnet. Totale Zuckermenge also 0,80 g. Polarimetrisch untersucht ist der Harn rechtsdrehend (+ 0,85 °).

Der Harn ist mit wirksam befundener Bierhefe nicht gärungsfähig Die Gärung bleibt auch aus, nachdem der Harn vorher zehn Minuten lang mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt war.

Auch das Reduktionsvermögen und das optische Verhalten am Polarisationsapparat erfahren durch das Erhitzen keine Veränderung.

1) Weiland, l. c. 2) Cremer, l. c.

8. Mai, vormittags. Der Harn (150 ccm) hat noch etwas Re-
nsvermögen, jedoch weit geringer als gestern.
9. Mai. Reduktionsvermögen ganz verschwunden.

Viele andere Versuche, die ich mit dem Milchzucker wiederholte,
en ganz gleiche Resultate. Nur kamen in der Stärke des Re-
nsvermögens geringe Unterschiede vor. Einmal stieg es auf
Mille mit 500 ccm Harn. Der Mittelwert des Reduktions-
gens, wenn man einem 8—10 kg schweren Hunde 30 g mit
chender Nahrung verabreicht, entspricht ungefähr 4 pro Mille
iner Harnmenge von 300—350 ccm; also einer Zuckermenge
und 1 g.

ch habe auch zu ermitteln gesucht, welche die kleinste not-
ge Menge des mit der Nahrung verabreichten Milchzuckers
n den Übergang der reduzierenden Substanz in den Harn zu
lassen. Ich fing damit an, einem 10 kg schweren Hunde 5 g
se zu verabreichen, wobei der an diesem Tage und an den
den Tage ausgeschieden Harne sich ganz normal erwies. Das-
fand bei 6, 7, 8, 9, 10 g statt. Nach Verabreichung von 11 g
ler Harn (250 ccm) ein Reduktionsvermögen von 0,9 pro Mille
ntsprechend einer totalen Zuckermenge von 0,18 g.

n denselben Hunden wurde auch das Verhalten von Trauben-
r und von Galaktose untersucht.

ls ich mit der Nahrung 50 oder auch 60 g Traubenzucker
eichte, trat im Harn keine reduzierende Substanz auf. Daher
lie Fähigkeit dieser Hunde, den Traubenzucker als solchen
ur Glykogenbildung auszunützen ganz normal. Recht ver-
en davon, wie übrigens zu erwarten war, verhielt sich die
tose, die ich von Merk in Darmstadt bezog. Als Beispiel für
rhalten des Harns bei Galaktosefütterung führe ich folgende
he an.

. Versuch. Hund 10 kg schwer. Um 11 Uhr vormittags be-
er mit der Nahrung 30 g Galaktose. Um 3 Uhr läßt das Tier
m Harn, welcher ein Reduktionsvermögen von 5 Proz. hat,
chend einer Gesamtzuckermenge von 25 g [1]).
ach zwei Stunden läßt das Tier 60 ccm Harn. Das Reduktions-
en entspricht 1 Proz.
olarimetrisch untersucht ist der Harn stark rechtsdrehend (+ 8,1 °).
e spezifische Drehung der Galaktose 81 ° entspricht, so ergab sich
rmel x Proz $= \frac{\alpha \times 100}{81 \times 2}$, daß die polarimetrische Bestimmung
r mittelst Fehling'scher Lösung übereinstimmte.

[1]) Fehling'sche Lösung wurde in diesem Falle mit einer Galaktoselösung titriert.

Mit Natriumacetat und Phenylhydrazinhydrochlorid wurden aus dem Harn Osazone hergestellt, welche nach dreimaligem Umkrystallisieren einen konstanten Schmelzpunkt von 192—193 hatten, was genau dem Galaktosazon entspricht.

Die reduzierende Substanz gärt weder unmittelbar mit Bierhefe, noch nach Erhitzen mit verdünnten Säuren. Man kann also sicher annehmen, daß die ausgeschiedene Substanz Galaktose ist.

III. Versuch. Derselbe Hund bekommt mit der gewöhnlichen Nahrung 20 g Galaktose. Der nach einigen Stunden gelassene Harn (350 ccm) weist ein Reduktionsvermögen von 3,5 Proz. auf, entsprechend ungefähr 12 g Zucker.

Die polarimetrische Bestimmung stimmt ganz genau mit dieser Bestimmung überein. In diesem Falle wurden also 60 Proz. der verabreichten Galaktose ausgeschieden.

IV. Versuch. Hund 8 kg schwer. Mit der Nahrung werden 15 g Galaktose verabreicht. Harnmenge 200 ccm. Reduktionsvermögen 4 Proz. Ausgeschiedene Zuckermenge 53 Proz.

V. Versuch. Hund 8 kg schwer. Bekommt mit der Nahrung 10 g Galaktose. Der nach wenigen Stunden gelassene Harn beträgt 250 ccm und hat ein Reduktionsvermögen von 1,5 Proz., ausgeschiedene Zuckermenge 4 g. Es wurden also 40 Proz. der gereichten Galaktose ausgeschieden.

VI. Versuch. Derselbe Hund erhält mit der Nahrung 5 g Galaktose. Nach einigen Stunden weist der gelassene Harn (100 ccm) ein Reduktionsvermögen von 1 Proz. auf. Daher beträgt die ausgeschiedene Zuckermenge 20 Proz.

Da ich bei Fütterung mit Milchzucker diesen im Harne der Hunde nicht nachweisen konnte, so ließ sich auf Grund der mit Galaktosefütterung erlangten Resultate von vornherein annehmen, daß auch der nach Verabreichung von Laktose ausgeschiedene Zucker Galaktose ist. Wenn die Laktose im Darm in Dextrose und Galaktose gespalten wird, so ist es verständlich, daß nur der Traubenzucker ausgenützt wird, während die Galaktose in den Harn übergeht.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden Versuche in folgender Weise ausgeführt.

Ich sammelte an verschiedenen Tagen den Harn von zwei Hunden, von denen jeder täglich 20 g Laktose mit der Nahrung erhielt.

Der gesamte Harn wurde dann mit Bleiacetat behandelt, filtriert und das Filter mit Bleiessig und Ammoniak gefällt.

Der ausgewachsene Bleiniederschlag in etwas Wasser verteilt, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat durch einen Luftstrom von Schwefelstoffwasser befreit und in dieser klaren und zuckerreichen Lösung die Natur des Zuckers festgestellt.

Ein Teil wurde zuerst bei gelinder Wärme und dann im Va-
um eingedampft. Jedoch gelang es mir nicht, krystallisierten
cker sondern nur einen dicken Syrup zu erhalten, welcher mit
kohol und Tierkohle behandelt wurde.

Das in Vacuum eingedampfte Filtrat krystallisierte ebenfalls
ht, obgleich es ein sehr starkes Reduktionsvermögen aufwies.
e Gärungsversuche fielen ganz negativ aus, auch nachdem ich
Flüssigkeit mit verdünnter Schwefelsäure hatte sieden lassen.
e Flüssigkeit behielt nach dieser Behandlung ihr unverändertes
duktionsvermögen bei. Dieser aus dem Bleiniederschlag erhaltene
cker gab mit Phenylhydrazin ein Osazon, welches aus Alkohol
d zum Teil auch aus Pyridin nach Neubergs Angabe[1]) um-
ystallisiert bei 192—193 schmolz, was mit dem Galaktosazon
reinstimmt, während der Schmelzpunkt des Laktosazons 200°
d des Glykosazon 203—204° entspricht.

Obwohl schon diese Untersuchungen das Vorhandensein der Ga-
tose beweisen, habe ich doch auch den Stickstoff des Osazons
timmt.

Ich erhielt die folgenden Werte:

Gebrauchte Substanz 0,1626 g.

N (nach Kjeldahl):

Berechnet für ein Galaktosazon.	Gefunden.
15,64 Proz.	15,59 Proz.

Das Laktosazon erfordert N 10,79 Proz.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die nach Verabreichung
Laktose im Harn auftretende reduzierende Substanz nur ein
cker mit 6 Kohlenstoffatomen sein kann, aber weder Lävulose
gen der Rechtsdrehung, noch Traubenzucker wegen des Aus-
ibens der Gärung. Die optische Inaktivität der Lösung des
zon in Essigsäure[2]) beweist weiter, daß es sich um ein Ga-
tosazon handelte.

Was den Wert der Gärungsprobe für den Nachweis der Ga-
tose betrifft, so geben alle Autoren an, daß dieselbe mit der Bier-
e gären kann, jedoch viel langsamer als Traubenzucker[3]).

1) C. Neuberg, Über die Reinigung der Osazone und zur Bestimmung
r optischen Drehungsrichtung. Berichte der deutschen chemischen Gesell-
ft. 1900. Bd. III. S. 3384.

2) Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden.
. S. 97.

3) Hammarsten, l. c. und Beilstein, Organische Chemie. I. Bd. 3. Aufl.
. S. 1040.

Nach Bourquelot[1]) könne die Galaktose nur dann mit Bierhefe gären, wenn auch Glykose vorhanden ist, welche sozusagen die Gärung einleiten würde.

Ich habe bei meinen Untersuchungen versucht, die Galaktose durch völlig wirksame Bierhefe in Gärung zu versetzen, doch ist es mir niemals gelungen, auch nur die geringste Spur einer Gärung wahrzunehmen. Das stimmt mit dem Verhalten der Galaktose im Organismus überein.

Wie sich aus den Untersuchungen von Cremer, Voit, Frentze und andern ergibt, sind die der alkoholischen Gärung fähigen Zuckerarten die wahren Glykogenbildner und gehen nur schwer in den Harn über. Mit den anderen Zuckerarten verhält es sich umgekehrt.

Jetzt können wir uns eine weitere Frage stellen.

Da ich nach Verabreichung nicht zu großer Mengen Laktose (20—25 g) im Harn Galaktose gefunden habe, so fragt es sich, wie es kommt, daß das Reduktionsvermögen des Harnes nach Verabreichung von 20—30 g Laktose viel niedriger ist, als nach der halben Menge Galaktose.

Da die Laktose, wenn invertiert, in gleiche Teile Galaktose und Glykose zerfällt und die Glykose aufgebraucht wird, müßte wir zur Annahme neigen, daß die in den Harn nach Verabreichung von 30 g Laktose übergehende Zuckermenge derjenigen gleich sei, müßte, die nach Verabfolgung von 15 g Galaktose übergeht. Aber das ist nicht der Fall, denn wenn wir Galaktose verabreichen, ist die ausgeschiedene Zuckermenge unvergleichlich größer.

Höchst wahrscheinlich hängt diese Erscheinung mit verschiedenen Ursachen zusammen.

Vor allem kommt die geringe Fähigkeit der Laktose absorbiert zu werden in Betracht.

Albertoni[2]) stellte fest, daß, während die Absorptionsintensität und Absorptionsgeschwindigkeit der Glykose, Maltose und Saccharose sehr groß sind, die Laktose in weit geringeren Mengen absorbiert wird (20—40 Proz. höchstens) besonders dann, wenn Lösungen eingeführt werden, die konzentrierter sind als das Blut. Ich habe bei der Untersuchung der Fäces von Hunden, welchen ich Laktose gegeben hatte, gefunden, daß jene immer Zucker in veränderlicher Menge (bis 3—4 g) enthielten.

---

1) v. Beilstein, l. c.

2) Albertoni, Sul contegno e sull' azurie degli zuccheri nell' organismo. Annali di chimica e di farmacologia. Vol. IV. — Bollettino scuola medica di Bologna. 1899, 1900, 1901, 1902.

Dieser Zucker durch die gewöhnliche Methode isoliert, zeigte Gärung nach dem Sieden mit Säuren. Also ist er als Laktose aufzufassen.

Ein Teil der eingegebenen Laktose wird wegen ihrer geringen Fähigkeit, resorbiert zu werden, mit den Fäces ausgeschieden. Ein anderer Teil muß zweifellos invertiert werden, sonst würde man ja keine Galaktose im Harne finden; ein dritter Teil wird vielleicht resorbirt und als solcher ausgenützt. Wäre dem nicht so, so würde im Harne außer Galaktose auch Laktose auftreten, und das ist nicht der Fall, wenn die eingegebene Laktosedosis nicht zu stark ist.

Was das Verhalten dieser zwei Zuckerarten bei anderen Tierarten betrifft, so habe ich darüber an 2 Kaninchen Untersuchungen ausgeführt.

VII. Versuch. Erwachsenes Kaninchen, 2000 g schwer. Mit der Schlundsonde werden 15 g Laktose, in 100 ccm Wasser gelöst, eingegeben. Der am folgenden Tage ausgeschiedene Harn weist kaum eine Spur von Reduktion auf. In den Fäces Laktosespuren.

VIII. Versuch. Demselben Kaninchen werden mit der Schlundsonde 7 g in 100 ccm Wasser gelöster Galaktose eingegeben. Der nach wenigen Stunden ausgeschiedene Harn (165 ccm) reduziert stark (1,5 Proz.).

Andere Versuche an denselben Tieren stimmen mit diesen überein. Allein sie entsprechen nicht denjenigen Weiland's, welcher betont, daß „die Verwendung des Milchzuckers im Organismus, wesentlich davon abhängt, ob er Laktase findet, die ihn zerlegt".

Als Schlußwort dieser meiner Untersuchungen, die ich in einer weiteren Arbeit noch vervollständigen werde, darf ich vor allem hinstellen, daß

I. die Galaktose wenigstens im Organismus des Hundes unvergleichlich weniger ausgenützt wird als die Glykose und, man kann vielleicht sagen, als die Laktose.

II. wenn die Laktose nicht in zu starken Dosen verabreicht wird, so erscheint sie nicht als solche, sondern als ein Teil ihres invertierten Zuckers, das heißt als Galaktose im Harn.

Bemerken will ich noch, daß meine Untersuchungen den verschiedenen Laktosuriefällen, die bisweilen bei Wöchnerinnen beobachtet wurden, nicht widersprechen.

Hier sind aber die Bedingungen ganz verschieden, da in diesem Falle der Zucker direkt in das Blut gelangt, ohne im Darm invertiert zu werden.

Straßburg i. E., Juli 1904.

IX.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Director: Prof. O. Vierordt).

Phosphaturie und Calcariurie.

Von

L. Tobler.

I. Assistenten der Klinik.

(Mit 3 Abbildungen.)

Das gelegentliche Vorkommen eines bei der Entleerung durch Phosphate und Carbonate milchig getrübten Urins fällt innerhalb die Grenzen physiologischer Vorgänge. Man beobachtet dergleichen z. B. nach einer besonders reichlichen Mahlzeit, nach wiederholtem Erbrechen, nach Magenspülungen, kurz nach Vorgängen, denen eine starke Säureverausgabung durch den Magen gemeinsam ist. Es gibt also eine physiologische Phosphaturie.

Pathologisch wird der Zustand in den Fällen, wo die genannte Harnanomalie nicht nur in verstärktem Maße, sondern auch mit einiger Konstanz durch längere Zeit hindurch ohne klar liegende Ursache vorkommt. Die Veränderung des Urins pflegt dann von einer Reihe anderer klinischer Symptome begleitet zu werden.

Peyer[1]) hat eine größere Anzahl solcher Fälle zusammengestellt und monographisch verarbeitet. Sie stellen einen wertvollen casuistischen Beitrag zur Kenntnis dieser Zustände dar. Klarheit über das Wesen der Phosphaturie erhält man bei ihrer Durchsicht nicht. Peyer selbst sieht dasselbe in einer „Sekretionsneurose der Niere". Damit bleibt der weiteren Fragestellung viel Raum offen. Und in der Tat haben sich die Autoren auch nach Peyer mit unverhehltem Mißbehagen mit dem Gegenstand beschäftigt.

Die neueren Lehrbücher der inneren Medizin verzichten zum Teil auf eine gesonderte Darstellung der Phosphaturie oder berühren nur kurz das Wesentlichste ihrer Erscheinungsweise. Pfeifer in

1) Die Phosphaturie; Volkmann'sche Vorträge Nr. 336. 1889.

oldt-Stintzings Handbuch der Therapie[1]) bespricht die Phosurie kurz unter dem Titel der Stoffwechselanomalien. blickt man die ganze frühere Phosphaturieliteratur, so muß man Minkowski[2]) anschließen, dem die Berechtigung eines so beten Krankheitsbildes fraglich erscheint. Es fehlt dazu nicht nur gemeinsamer symptomatischer Rahmen, sondern vor allem irgend s Feststehendes bezüglich Ätiologie und Pathogenese.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Phosphaturie vorch im Verein mit folgenden Symptomenkomplexen beschrieben :

1. bei chronisch entzündlichen Affektionen des Urogenitalappa-, besonders bei der chronischen Gonorrhoe;
2. bei Neurasthenie und verschiedenen anderen Nervenkrankn;
3. bei chronisch dyspeptischen und bei rheumatischen Leiden.

In welchem Verhältnis alle diese Zustände zum Gegenstand rer Untersuchung stehen, wissen wir nicht. Zum Teil liegen ler Pathologie des Kindesalters, aus dem unser Beobachtungsrial stammt, ferner. Wo sie nicht unschwer auf naheliegende chen zurückgeführt werden können, sind sie uns ihrem Wesen unbekannt. Es ist jedenfalls denkbar, daß ihre pathochemischen ıdlagen dieselben sind wie bei unseren Fällen von Phosphaturie.

Soetbeer[3]) hat das Verdienst, aus dem Wirrwarr verschiedeDinge, die unter dem Namen der Phosphaturie segeln, einen ıs herausgegriffen und ihn auf eine exakte chemische Grundlage ellt zu haben. Aber auch in klinischer Hinsicht bietet Soetrs Beobachtung besonderes Interesse. Er reiht sich in keine der skizzierten Gruppen ein; denn hier ist die Harnanomalie nicht e Begleiterscheinung eines andersartigen Leidens, sondern sie ; im Mittelpunkt des Interesses und ist von einem eigentümlichen ptomenkomplex begleitet.

Wir hatten Gelegenheit, an einigen neuen Fällen Soetbeers bachtungen nachzuprüfen. Bevor wir auf die Resultate dieser ersuchungen eingehen, soll die klinische Seite kurze Erörterung en.

---

1) II. Bd. S. 48. 1897.

2) C. v. Leyden, Handbuch der Ernährungstherapie. 1898. Bd. II. S. 549.

3) F. Soetbeer, Über Phosphaturie. Jahrb. für Kinderheilkunde. Bd. LIV. Heft 1.

Klinisches Bild.

Das 6jährige Mädchen, an dem Soetbeer seine Stoffwechseluntersuchungen ausführte, litt seit Monaten an gehäuften Schmerzanfällen in Kopf, Leib, Lendengegend, Rücken. Objektiv fanden sich starke Schweiße, erhöhte Pulsfrequenz, Mattigkeit, Anämie, Erbrechen und Zeichen eines chronischen Dickdarmkatarrhs. Im Urin dauernd ein reichliches Phosphatsediment.

Später berichten Soetbeer und Krieger[1]) über eine 35jährige Patientin mit recidivierender Colitis, Phosphaturie, Schmerzen und Parästhesien verschiedener Art in Kopf, Rumpf, Extremitäten.

Seither hat nur Cornelia de Lange[2]) einen casuistischen Beitrag zur Kenntnis der kindlichen Phosphaturie geliefert. Sie berichtet über ein 4 1/2 Jahre altes, nervöses und in der Ernährung heruntergekommenes Mädchen. Auch dieses Kind litt zeitweise an Leibschmerzen und entleerte täglich durch Phosphate getrübte Urinportionen. Der Fall läßt sich den Soetbeerschen sehr wohl zur Seite stellen; chemisch ist er nicht untersucht.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf drei Mädchen und einen Knaben, Kinder im Alter von 3—13 Jahren[3]). Allen gemeinsam waren die charakteristischen Veränderungen des Urins (s. u.). Diese waren teils bisher entgangen, teils als trüber Urin aufgefallen. Bei dem Knaben erhielten wir die ungemein charakteristische, direkt auf das Wesen der Krankheit hinweisende Angabe, daß jedesmal, wenn ein Tropfen Urin auf den Boden gelange, ein Fleck entstehe „wie ein Kalkspritzer". Der Knabe hatte schon früher abwechselnd an Durchfall und Verstopfung gelitten. 1/4 Jahr vor der Aufnahme in unsere Anstalt war ein dreiwöchentlicher, schwerer Dickdarmkatarrh vorausgegangen. Die seit 14 Tagen beobachteten Veränderungen des Urins und heftige Schmerzanfälle in den Seiten führten den Knaben her. Es fand sich bei dem kräftigen, etwas anämischen Jungen ein leises systolisches Herzgeräusch und mäßiger Schmerz bei tiefer Palpation des Abdomens oberhalb des Nabels.

Die wesentlichsten Punkte in der Krankengeschichte der drei Mädchen waren:

B. P., 9 Jahre alt. Seit Monaten anfallsweise auftretende, in der letzten Zeit äußerst heftige Kreuzschmerzen. Druckschmerz in der

1) Soetbeer und Krieger, Über Phosphaturie. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. LXXII. Heft 5—6.

2) Cornelia de Lange, Zur Casuistik der Phosphaturie im Kindesalter. Jahrb. für Kinderheilkunde. 1903. Bd. LVII. S. 93.

3) Krankengeschichten im Anhang.

gegend, Kopfschmerzen. Reduzierter Ernährungszustand und Anämie. Leichte Irregularität und Labilität des Pulses. Systo-Herzgeräusch.

H., 12½ Jahre alt. Seit 4 Wochen krank: zusehends schlechtussehen, Verstimmung; abends starkes Hautjucken. — Mangel-Ernährungszustand, geringe Anämie. Erregte Herzaktion, starkes ches Sausen, besonders an der Pulmonalis. Gesteigerte Patellar- Fußclonus.

Sch., 3⅓ Jahre alt. Seit ¾ Jahren kränklich; viel Leibweh opfschmerzen; Abmagerung. In letzter Zeit heftiges Hautjucken effekte!). Palpationsschmerz im Abdomen; schleimige Stühle.

as Krankheitsbild, das sich uns aus der Zusammenstellung 7 Fälle ergibt, charakterisiert sich folgendermaßen: Um das ymptom einer milchigen Trübung des Urins gruppieren sich edene Störungen von seiten der allgemeinen Ernährung und llgemeinbefindens: Abmagerung, Anämie, Appetitlosigkeit, eh, Schweiße. Als nervöse Beschwerden können betrachtet i: Hautjucken, Parästhesien, Gliederschmerzen, gesteigerte Re-egbarkeit; Mißmut und Verstimmung. Der Circulationsappa- durch Herzpalpitationen, hohen Puls und Herzgeräusche am heitsbild beteiligt. Ein häufiges und besonders auffallendes om sind heftige Schmerzattacken, lokalisiert zum Teil im Leib n Nabel, zum Teil in der Lendengegend. Dem spontanen cht meist ein Palpationsschmerz an gleicher Stelle. Bei der hl der Kranken erweist sich der Verdauungstraktus als er- (Durchfälle, schleimige Stühle, Erbrechen), oder es wird ana-ch über schwere Darmkatarrhe berichtet.

i Vordergrunde des Interesses stehen die Urinverände-n. Auf sie kommen wir deswegen nochmals zurück.

e Entleerung ist meist unbehindert, die Harnmenge und das che Gewicht normal. Wird der Urin in getrennten Portionen ngen, so zeigen einzelne derselben (seltener alle), und zwar lie Nachmittagsportionen, die als Phosphaturie bezeichneten gischen Veränderungen: der Urin ist von heller Farbe und bei der Entleerung diffus milchweiß getrübt. Bleibt er stehen, et sich häufig an der Oberfläche eine matte, zarte, oft iri- e Haut; aus der diffusen Trübung entstehen feine weiße hen oder ein noch feinerer, weißer Sand, der zu Boden fällt i Spitzglas ein nicht selten mehrere Centimeter hohes, kom- Sediment bildet. Unter dem Mikroskop findet man dabei orwiegend amorphe, körnig oder kügelchenförmig aussehende Bisweilen sind ihnen Cristalle aus phosphorsaurer Ammoniak-

magnesia, neutralem phosphorsauren Kalk oder oxalsaurem Kalk beigemengt. Die Reaktion ist bei stark trüben Portionen fast immer alkalisch. Bei geringerer Trübung auch amphother (seltener neutral) oder schwach sauer. Die Trübung nimmt beim Erwärmen zu. Zusatz von Mineralsäuren oder Essigsäure läßt sie sofort verschwinden. Häufig geschieht das unter mehr oder weniger lebhaftem Aufbrausen. Nach alledem besteht das Sediment aus phosphorsauren und kohlensauren Salzen.

Pathochemische Grundlagen.

Die chemische Grundlage der Phosphaturie ist — wie von vornherein zu erwarten stand — eine Aciditätsanomalie des Urins. Darauf weist schon die klinische Beobachtung hin, die bei den abnormen Harnportionen alkalische oder amphothere Reaktion verzeichnete. Es ist derselbe Vorgang, der sich jederzeit im Glase nachahmen läßt: ein Alkaliüberschuß führt zum Ausfallen der Phosphate. Am schwersten löslich sind durchweg die phosphorsauren Salze der alkalischen Erden.

Die Phosphorsäure als 3basische Säure bildet mit den alkalischen Erden 3 Reihen von Salzen, je nachdem (z. B.) in 2 Molekülen Phosphorsäure 2, 4 oder 6 Atome Wasserstoff durch 1, 2 oder 3 Atome des 2wertigen Calciums ersetzt sind. Das Monocalciumphosphat ($Ca(H_2PO_4)_2H_2O$) reagiert sauer und ist leicht löslich. Das Dicalcium- und das Tricalciumphosphat ($Ca_3(PO_4)^2$) sind schwerer löslich und zeigen alkalische Reaktion. Außerdem bildet die Phosphorsäure basische Salze, d. h. Salze mit mehr Base als das Normalsalz enthält (z. B. $Ca_3(PO_4)^2CaO$). Die basischen Salze sind nur von den alkalischen Erden bekannt und sind unter den in Betracht kommenden Umständen unlöslich. Im normalen Urin findet sich vorwiegend das zweifach saure und einfach saure Phosphat, und zwar ungefähr im Mengenverhältnis von 0,6 : 0,4 [1]. Entsprechend den Phosphaten verhalten sich die Carbonate.

Vier Erklärungsmöglichkeiten sind ohne weiteres für das überwiegende Vorkommen unlöslicher Erdphosphate und Carbonate denkbar; es kann im Urin vorhanden sein:

1. ein Minus an Säure,
2. ein Plus von Alkalien,
3. ein Plus von Calcium oder Magnesia,
4. eine Kombination der obigen 3 Faktoren.

---

1) Ad. Ott, Zeitschr. für physiolog. Chemie. 10. 1. 1886.

Die physiologisch vorkommende Phosphaturie ist mnach ohne weiteres verständlich: wenn die Ansprüche einer ßen Mahlzeit an die Magenverdauung, wenn wiederholtes Erchen oder Magenspülungen dem Organismus ungewöhnliche Mengen n Salzsäure entziehen, so bleibt das Blut stärker alkalisch zurück, d es gelangt ein im selben Sinne veränderter Urin zur Ausscheing. Dasselbe tritt ein, wenn durch größere Mengen vegetabilischer hrung (die reichlich kohlensaure Alkalien liefert) oder durch den nuß alkalischer Mineralwässer dem Blute vermehrtes Alkali zuömt. In beiden Fällen reicht die vorhandene Säure nicht aus zur ldung der normalerweise vorherrschenden sauren, löslichen Phosate, und es entstehen alkalische Salze, die vermöge ihrer Schwerlichkeit ausfallen.

In analoger Weise dürfte sich die Phosphaturie bei dyseptischen Zuständen erklären, wenn sie von Störungen der agensaftsekretion begleitet ist. Vielleicht verliert auch die Phosaturie bei chronischen Affektionen des Urogenitalapparates im nen oder anderen Fall ihre vollständige Unerklärlichkeit, wenn ir berücksichtigen, daß solchen Kranken nicht selten der Genuß kalischer Wässer neben einer vorwiegenden Milchdiät[1]) vorgehrieben ist.

Minkowski[2]) sucht auch bei der Phosphaturie der Neurasthe niker mit Recht zunächst auf diätetische Einflüsse zurückgreifen: „Patienten dieser Art leiden häufig an chronischer Obstipation und genießen aus diesem Grunde, oft auf ärztliche Verordnung, hebliche Mengen von Vegetabilien, die vollkommen ausreichend nd, um die stärkere Alkalescenz des Harnes zu erklären".

Alle möglicherweise auf einen der genannten Faktoren zurückhenden Fälle müssen zunächst ausscheiden, wenn versucht werden ll, das Krankheitsbild der Phosphaturie aufzustellen. Die rage, ob man hierzu überhaupt berechtigt sei, scheint uns vorläufig n wenig wertvolles Streitobjekt. Wir bedürfen dazu eines viel ichlicheren, genau beobachteten klinischen Materials. Die klinische eobachtung hat uns bisher gezeigt, daß es Fälle von Phosphaturie ibt, die eine gewisse Sonderstellung dadurch einnehmen, daß bei nen die Harnveränderung nicht bloß als Begleitsymptom eines ndersartigen, wichtigeren Leidens auftritt. Es hat sich ferner geeigt, daß eine Reihe ungewöhnlicher Symptome sich mit auffallener Konstanz um dieses Hauptsymptom gruppieren. Jedenfalls war

1) Über deren Einfluß siehe S. 133.

2) C. v. Leyden, Handbuch der Ernährungstherapie. S. 551. 1898.

es bisher nicht möglich, die immerhin erheblichen Krankheitszeichen einheitlich unter einem der bekannten Krankheitsbilder unterzubringen. Daß diese Zustände in der Tat eine Einheit für sich bilden, können wir erst dann annehmen, wenn es gelingt, sie auf einheitlicher Ätiologie aufzubauen. Hierzu sind bloß die ersten Schritte getan; wir dürfen annehmen, daß sich für eine so ausgesprochen als Störung des normalen Chemismus auftretende Affektion eine gemeinsame pathochemische Grundlage finden läßt.

Eines war von vornherein klar: auf einer Vermehrung der Phosphorsäure, wie manche Autoren annehmen, kann die Phosphaturie nicht beruhen. Ihre Vermehrung müßte ja vielmehr im Gegenteil die Bildung unlöslicher (alkalischer) Phosphate zugunsten der sauern einschränken. Ob außer der Phosphaturie noch ein „Phosphatdiabetes" vorkommt, wie ihn Ralfe[1]) und Teissier[2]) beschreiben, bleibe dahingestellt. Mit dem Gegenstand unserer Untersuchung hat derselbe nichts gemein.

Eine Anzahl Autoren hat sich um die Erforschung des Chemismus der Phosphaturie bemüht. Sendtner[3]) war der erste, der bei einem Falle von Phosphaturie (bei Urethritis posterior) eine Vermehrung des Harnkalkes nachwies.

Panek[4]) fand bei 2 Fällen von Phosphaturie (bei Neurasthenie) den Kalkgehalt des Urins vermehrt, die Phosphorsäure vermindert.

Ungefähr gleichzeitig hat Soetbeer[5]) einen exakten Stoffwechselvergleich zwischen einem 6jährigen Mädchen mit Phosphaturie und einem gesunden Kontrollkind gleichen Alters angestellt. Er fand in den Zahlen für die einzelnen Aschenbestandteile und für den Gesamtstickstoff nahezu vollständige Übereinstimmung; nur der Wert für den Kalk war bei dem Kind mit Phosphaturie um 269 Proz. größer als bei der Kontrollperson[6]).

Es war unser Bestreben, diesen auffallenden Befunden bei

---

1) Ch. H. Ralfe, Lancet. 1887.

2) Teissier, De la Phosphaturie à forme diabétique. Lyon méd. 26. 1875. — Über die Phosphorsäurebestimmungen dieser — mir nicht zugänglichen Arbeit sagt Minkowski, daß sie mit ganz unbrauchbaren Methoden vorgenommen wurden, die nur die vorhandenen Mengen von Calcium und Magnesium ausdrücken.

3) Sendtner, Münchn. med. Wochenschr. 1888. Nr. 40.

4) R. Panek, Przeglad lekarski 39. 1. Aus dem physiolog. chem. Laboratorium und der med. Klinik der Universität in Krakau. — Mir nur zugänglich im Referat: Maly, Tierchemie. 1900. Bd. XXX.

5) Soetbeer, l. c. S. 117.

6) Nach meiner Berechnung beträgt die Mehrausscheidung 169 Proz.

ter Gelegenheit nachzugehen und sie womöglich zu erweitern. haben die Kalk- und Phosphorsäureausscheidung bei einem ährigen Mädchen mit Phosphaturie und einem gesunden Jungen leichem Körpergewicht untersucht. Der Versuch wurde unter denselben Bedingungen kurz darauf an einem 11jährigen haturiepatienten wiederholt. Bei einem 3jährigen Patientchen e nur die Gesamtmenge an CaO und P_2O_5 im 72stündigen untersucht werden.

Eigene Untersuchungen.

Versuchsanordnung:

ergleichspersonen sind

	Name	Alter	Gewicht	Bemerkungen
I.	W. Sch	11½ Jahre	27¼ kg	gesund.
II.	A. H.	12½ "	28 "	Phosphaturie.
III.	(F. G.)	10 "	32¼ "	(Phosphaturie.)

ie beiden erstgenannten Kinder waren mit einer besonders zuver- n und in solchen Aufgaben geübten Schwester in einem Privat- r untergebracht (der III. Patient hat den Versuch in genau gleicher päter auf der allgemeinen Abteilung durchgemacht). Die Kinder n im allgemeinen außer Bett gehalten und erhielten eine genau e, zugewogene und zugemessene Nahrung im Energiewert von alorien pro kg. Die Diätvorschrift gestaltete sich folgender- :

h. 300 ccm Milch, 50 g Semmel, 10 g Butter.
h. 300 ccm Milch, 50 g Brödchen.
h. 200 ccm Fleischbrühsuppe, 50 g Kalbfleisch, 100 g Kartoffeln Nudeln.
h. 300 ccm Milch, 50 g Semmel, 10 g Butter.
h. 200 ccm Milch, 50 g Semmel, 2 Eier.

usammen: 1100 ccm Milch,
20 g Butter,
50 g Kalbfleisch,
2 Eier.
100 g Kartoffeln, Nudeln,
200 g Semmel,
200 ccm Fleischbrühsuppe.

ie Nahrung befriedigte alle 3 Kinder und wurde ohne Rest auf- t. Wasser wurde nicht verlangt und nicht gegeben.
er Urin wurde in reinen Töpfen aufgefangen und mit Thymol- in Glasflaschen in der Kälte aufgehoben.
er Stuhl wurde in Porzellanschalen von bestimmtem Gewicht ent-

leert, feucht gewogen und sodann unter Alkohol in Gefäßen mit eingeschliffenem Deckel aufgehoben. Zur Abgrenzung des Stuhls auf viertägige Perioden wurde Kohle mit dem Frühstück des 1. Versuchstages gegeben.

Chemische Methoden.

Urin: für Kalk: Fällung in essigsaurer Lösung als oxalsaurer Kalk, Glühen, Berechnung als CaO.

Für Phosphorsäure: Titration mit essigsaurem Uranoxyd mit Cochenilletinktur und Ferrocyankalium als Indicator.

Faeces: Herstellung des Trockenrückstandes. Veraschung von 0,5 g auf nassem Wege nach A. Neumann[1]). Gewichtsanalytische Bestimmung als CaO.

Die erste Frage, die zu beantworten war, ist die: Handelt es sich bei der Phosphaturie in der Tat um eine Vermehrung der Kalkausscheidung durch den Urin?

Die mittlere, in 24 Stunden ausgeschiedene Kalkmenge beträgt beim Erwachsenen nach Neubauer 0,16 g CaO. Andere Autoren geben etwas höhere Werte an (Bunge 0,33, Beckmann 0,49[2]). Rüdel[3]) erhielt bei Kindern von $^3/_4$—$3^3/_4$ Jahren Werte von 0,04 bis 0,08. Die Beträge sind in so hohem Maße von der Art und Menge der Nahrung abhängig, daß ein Normalwert sich gar nicht aufstellen läßt. Nur aus dem vergleichenden Versuch unter kongruenten Bedingungen können wir Schlüsse ziehen. Ein Blick auf die beigegebenen Kurven (S. 125) gibt die prägnanteste Antwort.

Die Kalkwerte sind als CaO in Milligrammen auf der Ordinate aufgetragen. Auf der Abscisse entspricht ein Teilstrich einem 6stündlichen Zeitabschnitt.

Die Kalkwerte für bestimmte Zeiträume werden also durch rechteckig begrenzte Flächen dargestellt. — Unter der Kalkkurve befindet sich die entsprechende Phosphorsäurekurve, nach demselben Prinzip, aber in Centigrammen aufgetragen.

Die erste Versuchsperiode erstreckt sich über 4 Tage. Die ersten 48 Stunden wurden gemeinsam untersucht, von da an wurden 6stündliche Urinportionen verwendet. Der Vergleich der Kurven I und II ergibt folgendes: während die Phosphorsäurekurve sich in beiden Fällen auf annähernd gleicher Höhe hält und auch ähnliche Tages- und Portionsschwankungen aufweist, überragt die Kalkkurve

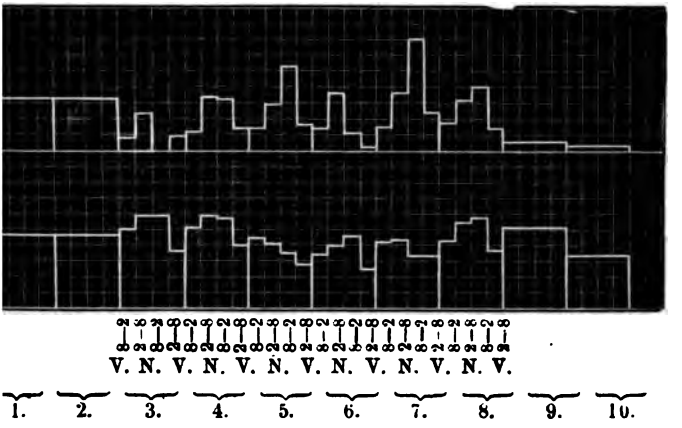
1) Neumann, Arch. f. Anat. u. Physiolog. — Physiologische Abtheilung. 1900. S. 159.

2) Bunge, Lehrbuch der physiolog. u. patholog. Chemie. 1889. S. 314. — Beckmann, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1890. S. 266.

3) Rüdel, Dieses Archiv. Bd. XXXIII. S. 79. 1893.

ıd Phosphorsäureausscheidung im Urin bei W. Sch. (Kontrolle).

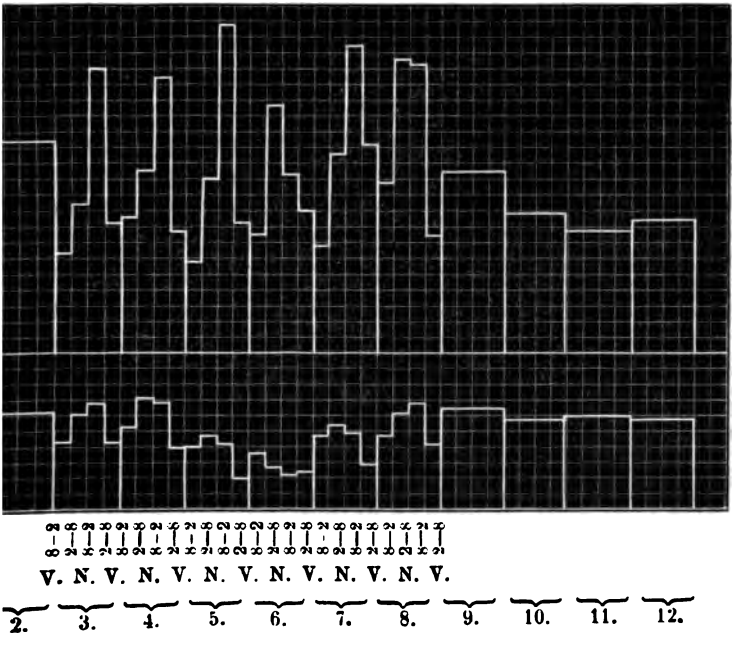
Kurve I.



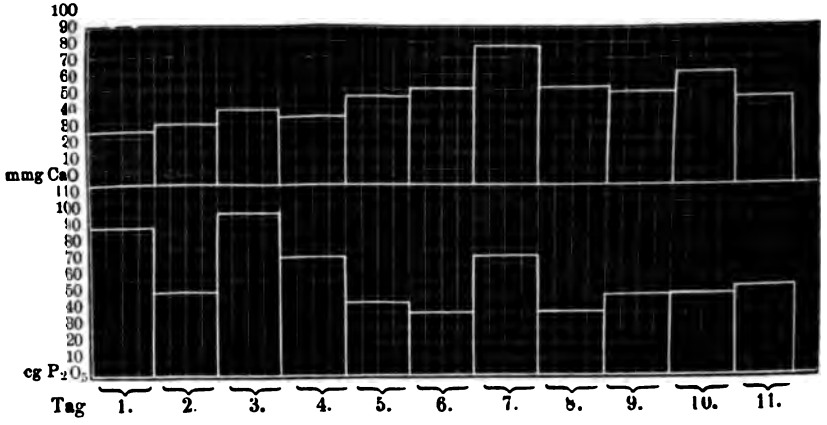
Anm.: Die Kalkbestimmung 3. Tag 8—2 N. ist verloren gegangen.

d Phosphorsäureausscheidung im Urin bei A. H. (Calcariurie).

Kurve II.



F. G. (Calcariurie).
Kurve III



des Phosphaturiekindes die der gesunden Kontrolle ganz gewaltig in einzelnen Portionen bis um das 9fache. Die Gesamtmenge des Urinkalkes beträgt bei I in den 4 ersten Tagen 0,414 g, bei II 1,943, das heißt die Phosphaturie hat um 367 Prozent mehr Kalk im Urin ausgeschieden.

Der Fall III erfordert gesonderte Betrachtung. Der direkte Vergleich mit dem Kontrollknaben ist durch verschiedene Umstände beeinträchtigt: in erster Linie durch eine nennenswerte Differenz im Körpergewicht. Ferner schied der Patient zur Zeit des Versuches zwar noch ganz regelmäßig phosphattrüben Urin aus, war aber von subjektiven Beschwerden seit einiger Zeit frei; er befand sich also möglicherweise in einem gewissen Zustand von Kompensation der Stoffwechselstörung. Endlich aber waren die Vorbereitungstage in beiden Fällen nicht dieselben. Wir möchten annehmen, daß im Falle I und II die größere Kalkzufuhr mit der Nahrung dieser Vorbereitungstage die auffallend hohen Kalkwerte im Beginn unserer Kurven verschuldete, die eine kaum mehr nennenswerte Differenz zwischen der gesunden Kontrolle und dem Falle III am ersten Tage entstehen ließen.

So kommt es vielleicht, daß die Kalkmenge der ganzen ersten Versuchsperiode im Falle III die des Normalen um bloß 59 Proz. übersteigt. Vergleicht man dagegen die Gesamtkalkausfuhr während der ganzen 10tägigen Versuchsdauer (wo ja durchweg gleiche Verhältnisse herrschen), so steigt der Wert der prozentualen Mehrausscheidung auf 161 Proz. Die Vermehrung des Harnkalkes ist also vorhanden, wenn auch nicht im selben Maße wie im Falle II.

Durch Versuchsperson und Versuchsanordnung verschieden, ver-
igt auch der Fall IV (3½jähriges Mädchen K. Sch.) eine getrennte
trachtung. Das Kind erhielt bei Bettruhe eine Kost, die sich zu-
mmensetzte aus 600 ccm Milch, 5 Löffeln Griesbei, 2 Eiern, 2 Bröt-
n, 1 Teller Kompott.

Dieses Kind hat in 3 Tagen 0,764 g CaO ausgeschieden, pro
g also 0,254 g, das heißt eine Menge, die trotz geringerer Zufuhr
ch die Nahrung die des gesunden 11jährigen Knaben um ein
faches überschreitet. Die Kalkvermehrung ergibt sich auch
enso grell, wenn wir die Zahl mit der von Rüdel (l. c.) bei einem
chaltrigen gesunden Mädchen gefundenen vergleichen. Rüdel
d eine Tagesmenge von 0,040—0,048 g CaO.

Wir kommen demnach zu dem Ergebnis, daß in allen drei
ntersuchten Fällen von Phosphaturie die Kalkausscheі-
ng durch den Urin erheblich, zum Teil ganz außer-
dentlich vermehrt ist, während sich die Phosphor-
turemenge in normalen Grenzen hält. Es besteht also in
esen Fällen nicht sowohl eine Phosphaturie, als vielmehr eine
alcariurie, und es dürfte sich empfehlen, derartige Zustände unter
iesem Namen zu führen und abzugrenzen; umsomehr als — wie wir
äter sehen werden — aller Grund zur Annahme besteht, daß ein
eträchtlicher Teil des Kalkes nicht als Phosphat, sondern als Car-
onat im Urin vorhanden ist.

Es erhebt sich nun die Frage: Woher stammt dieses Plus
n Kalk und wie erklärt sich sein Auftreten? Hierzu ist
s notwendig, die Haupttatsachen des Kalkstoffwechsels kurz
u streifen: der Kalk wird dem Organismus mit der Nahrung in
roßen Mengen, meist in unlöslicher Form zugeführt. Ein kleiner
eil dieses Kalkes gelangt zur Resorption. Der resorbierte Kalk
chlägt getrennte Wege ein: ein kleinerer Teil (nach v. Noorden
nd Belgardt[1]) 4—29 Proz.) verläßt den Organismus mit dem Harn.
er Rest beschreibt einen intermediären Stoffwechsel und wird in
en tieferen Darmpartien wieder ausgeschieden.

Wir haben deshalb auch die Fäces auf ihren Kalkgehalt unter-
ucht[2]). Es ergab sich, daß das Mädchen mit Calcariurie in der
ersuchszeit mit dem Stuhl 1,56 g CaO weniger ausschied, als die
ontrolle, d. h. genau ebensoviel weniger als dem Mehr im
arn (1,53) entspricht.

Soetbeer, der ähnliche Resultate hatte, ist der Ansicht, daß

1) Belgardt, Berliner klin. Wochenschr. 1894. 10.
2) Siehe Tabelle II.

eine primäre Störung der Kalkausscheidung durch den Dickdarm der Phosphaturie zugrunde liege, und ist geneigt, der in seinem Falle bestehenden Colitis ätiologischen Wert beizulegen. Auch uns scheint diese Möglichkeit sehr erwägenswert. Immerhin besitzen wir für die Annahme nicht das Fragment eines Beweises, solange wir nicht wissen, wie entzündliche Prozesse die sekretorische Arbeit des Dickdarmes zu beeinflussen vermögen. Eine gewisse Stütze findet die Annahme allerdings in unseren klinischen Befunden: von 4 Patienten litten zwei an sicher beobachteten, der Phosphaturie vorausgehenden oder sie begleitenden Darmkatarrhen, der eine davon an einer typischen, schweren Colitis. Mehrere unserer Patienten waren überdies (wie die Patienten von Soetbeer, de Lange und ein Patient von Peyer) mit Darmparasiten behaftet (Ascariden und Oxyuren). Es ist möglich, daß auch der von diesen gesetzte Reiz imstande ist, die Dickdarmschleimhaut zu schädigen.

Cornelia de Lange (l. c.) meint, die Helminthiasis für die eigentümlichen Schmerzattacken bei der Phosphaturie verantwortlich machen zu können. Es ist bekannt, daß Ascariden (besonders wenn sie in großen Massen knäuelförmig den Darm verlassen) heftige Koliken verursachen können. Aber bei Soetbeers Patienten überdauerten die seit langem bestehenden Schmerzen das Abgehen von 15 Ascariden, und die äußerst heftigen Schmerzen bei dem Mädchen B. P. können unmöglich auf das Vorhandensein eines einzigen, kleinen Ascarismännchens (das auf Santonin abging) bezogen werden (nie Eier im Stuhl!). Oxyuren machen keine Koliken, sondern höchstens stärkere Schmerzen im After.

Die Annahme, daß das Wesen der Calciurie in einer Behinderung der physiologischen Kalkausscheidung liegt, findet weiterhin eine Stütze, wenn es gelingt, durch Zufuhr einer kalkfreien oder kalkarmen Nahrung die Krankheitssymptome zum Schwinden zu bringen. In der Tat ist dies der Fall, und zwar in erster Linie für die pathologische Veränderung des Urins. Es gelang uns durch geeignete diätetische Maßnahmen in allen Fällen das Urinsediment von einem Tag zum anderen verschwinden zu lassen (Näheres siehe im Abschnitt über Therapie, S. 133).

Dieser Versuch fordert ohne weiteres zu seiner Umkehrung auf: wie verhalten sich Calciuriekranke, sind Normale bei vermehrter Kalkzufuhr. Es liegt ja verführerisch nahe, die verschiedenen nervösen und allgemeinen Störungen im Bilde der Calciurie eventuell auf ungenügende Kalkausscheidung und so bedingte Kalkretention zu beziehen. Soetbeer, der das Befinden seiner Patientin beim Klarbleiben des Urins sich akut verschlimmern sah, ist zu dieser

ıahme geneigt. Auch wir sahen das lästige Hautjucken im Falle
. gleichzeitig mit dem Klarbleiben des Urins heftiger werden.

Die Aussichten, eine Kalkretention chemisch nachweisen zu
ınen, waren a priori geringe. Auf die Größe der Kalkresorption
tattet das Ansteigen des Urinkalkes nur einen vagen Schluß, und
eventuell retinierte Menge war kaum als so groß vorauszusetzen,
sie bei den enormen Kalkmengen, die — zum großen Teil als
esorbierter Kalk — den Darm verlassen, ins Gewicht fallen könn-
, wenn man die Fehlergrenzen, die jeder quantitativen Stuhl-
ersuchung anhaften, in Betracht zieht.

Wir suchten unseren Zweck, von folgender Überlegung ausgehend,
erreichen: die Kinder haben in der ersten Versuchsperiode mit
r Nahrung eine ganz bestimmte Menge von Kalk = x zugeführt
ıalten. Sie erhielten nun in den nächsten 4 Tagen die genau
antitativ gleiche Nahrung vom Kalkgehalte x, und außerdem an
n drei ersten Tagen je eine Dosis von 4 g CaO als kohlensauren
ılk, = x + 12 g. Es mußte sich nachweisen lassen, wo diese
g CaO verblieben. Das Resultat unseres Versuchs war ein nega-
es. Wir sehen die Kalkkurve zwar in allen 3 Fällen unter dem
nfluß der vermehrten Zufuhr ansteigen. Eine Resorption hat also
ıttgefunden. Keines der 3 Kinder hat, wie aus der Tabelle III
rvorgeht, das Plus von 12 g annähernd quantitativ wieder ausge-
hieden. Im Falle II und III fehlen zur erwarteten Menge 2 g,
ch mehr aber, nämlich annähernd 4 g hat der gesunde Kontroll-
ıge „retiniert". Also umgekehrt, wie erwartet war. Wie erklärt
:h das?

So paradox das Resultat erscheint und so wenig es zunächst
ch verständlich scheint, so scheint es sich doch unter den gege-
nen Bedingungen in der Regel so zu gestalten. Herxheimer[1]),
r zu anderen Zwecken Kalkfütterungsversuche machte, konnte
enfalls feststellen, daß bei medicamentöser Einverleibung von Kalk
: Kalkausfuhr weit hinter der Einfuhr zurückbleibt. Er läßt die
age offen, ob dies durch Resorption oder durch Zurückbleiben von
sten im Darm zu erklären sei. Somit fallen also unsere Phosphat-
iefälle nicht sowohl durch eine vermehrte Retention, als vielmehr
rch eine promptere Herausgabe der zugeführten Mengen auf.
llte bei ihnen das Blut derart mit Kalk gesättigt sein, daß eine
tention nicht mehr möglich ist?

Die einzig mögliche Erklärung ist dies nicht. Auf eine Fehlerquelle
ß vor allem noch hingewiesen werden: wenn wir den Stoffwechsel-

1) Herxheimer, Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 823.

versuch durch die Kohlegabe abschließen, so dauert natürlich die Kalkausscheidung in den Dickdarm noch fort, und wir erhalten, je nachdem der Kohlestuhl früher oder später den Dickdarm passiert, mehr oder weniger Kalk mit in Rechnung. Nun erfolgte die Entleerung des Kohlestuhls bei unserem Kontrollknaben 3 Stunden nach Abschluß des Versuches; im Falle II nach 12 Stunden, im Falle III nach $8\frac{1}{2}$ Stunden.

Wir wenden uns nun der klinischen Seite des Experimentes zu: Es ist bekannt, daß dem Gesunden erhebliche Kalkmengen per os zugeführt werden können, ohne daß nachteilige Folgen entstehen. Es war zu beobachten, ob sich Calcariuriekranke mit ihrer gestörten Kalkausscheidung anders verhalten. Der gesunde Kontrollknabe und der Patient III vertrugen die zugeführten Kalkmengen ohne jeden Nachteil. Bei der Patientin III traten am Abend des ersten Kalktages (15. Jan.) plötzlich Schmerzen in den Vorderarmen, besonders längs der Außenseite des distalen Ulnadrittels auf. Nachts wurden sie stärker und störten den Schlaf. Am nächsten Tag war das Handgelenk bei starker Bewegung sehr empfindlich, und es traten außerdem Schmerzen in den Fingern und im Kopfe auf. In den folgenden Tagen begannen nach einander der rechte Fuß und beide Kniegelenke zu schmerzen. Dabei stieg die Temperatur allmählich bis auf 39,2°. Am 21. Januar waren die Beschwerden nahezu geschwunden, das Fieber abgefallen.

Es fragt sich, ob man diese Symptome, die mit der Kalkdarreichung merkwürdig coincidieren, auf eine Kalkintoxikation beziehen oder ein zufälliges Zusammentreffen mit einer rheumatischen Erkrankung annehmen will. Schwellung, Röte und Druckempfindlichkeit der Gelenke waren nicht vorhanden, nur spontaner und Bewegungsschmerz. Für eine akute Erkrankung spricht das Auftreten eines Herpes labialis am Tage des höchsten Fiebers.

Nach 3 Wochen, zu einer Zeit, wo sich das Befinden des Kindes in jeder Beziehung gehoben hatte, wiederholten wir die Kalkdarreichung in gleichen Dosen. Sie blieb ohne Einfluß. Ich lasse die vorliegende Frage unentschieden, bis wir Gelegenheit zu ihrer Nachprüfung finden.

Von speciellem Interesse ist nunmehr noch die Frage nach dem quantitativen Verhältnis der Phosphorsäure zum Kalk und nach der Bedeutung dieser Proportion. Soetbeer hat diesem Punkte besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Er fand den Quotienten

beim Gesunden $P_2O_5 : CaO = 12 : 1$
beim Patienten $P_2O_5 : CaO = 4 : 1$

d betrachtet denselben gleichsam als Indicator für den Grad des thochemischen Zustandes. — Da wir als wesentliches Merkmal der osphaturie die Vermehrung des Harnkalkes erkannt haben, die osphorsäureausscheidung aber keineswegs eine constante Größe rstellt, so kann an ihr der Grad der Calcariurie nicht gemessen rden. Es kommt dazu, daß Größe und Art der Kalkausscheidung ht nur von der vorhandenen Phosphorsäuremenge abhängig sind. s Verhältnis zwischen den beiden ist vielleicht wesentlich durch ien dritten Faktor bestimmt. Das hebt allerdings die Bedeutsamit des Quotienten $P_2O_5 : CaO$ durchaus nicht auf. Allein er ist in unfehlbarer Hinweis auf das Wesen des Leidens. Wir fanden nselben z. B. im Falle Sch. (IV) 3.6 : 1 (72stündlichen Urin). Im alle H. (II) im 24stündlichen Urin eines Durchschnittstages

4.6 bis 7.7 : 1.

i einzelnen Portionen der Kalkfütterungsperiode sank er auf 2 : 1. abei kam es aber vor, daß bei niederem Quotienten (3.7:1) der arn klar entleert wurde, und andererseits bewirkte bei dem gesunen Knaben ein Sinken des Quotienten auf 4.7:1 noch keine Trüung, während gleichartige Portionen der Phosphaturiker meist trüb aren.

Eigenartig verhält sich aber der Fall G. (III), bei dem trotz tarker Trübung aller Urinportionen doch im 24stündlichen Urin die ahlen schwankten zwischen 6.5:1 bis 28:1.

Der Durchschnittsquotient von 11 Versuchstagen ist 11:1.

Dies kann nicht zu merkwürdig erscheinen, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Phosphorsäure nur zu einem kleinen Teil an Calcium gebunden und also auch von anderen Faktoren abhängig ist.

Soetbeer hat sich in einer besonderen Arbeit[1]) mit der Verältnisfrage speciell beschäftigt. Er hatte es mit einer Patientin zu un, die trübe Urinportionen ganz regelmäßig in den Morgenstunden wischen 6 und 11 Uhr ausschied. Soetbeer hält diesen Typus für eicht verständlich: den am stärksten veränderten Urin, sagt er, erhalten wir in den Morgenstunden deshalb, weil infolge der Nahrungspause der Nacht der Organismus an Phosphorsäure verarmt ist.

Die Anschaulichkeit von Soetbeers Curve ist durch die willkürlichen Zeiten der Harnentleerung etwas beeinträchtigt. Jedenfalls aber t an seinem Resultat nicht nur die Schwankung der Phosphorsäurerve, sondern auch die der Kalkcurve schuld. Ferner ist die arke Differenz zwischen den Kalkwerten der einzelnen Tage (0.27

1) l. c. S. 118.

bis 0.68) sehr auffallend. Auch fällt für das Klarbleiben des Urins beim Wechsel der Versuchsanordnung doch sehr ins Gewicht, daß schon 12 Stunden vorher die Kalkwerte auf die Hälfte gefallen waren.

Soetbeers Beobachtung kann nicht als Norm gelten, und die interessante Deutung, die er ihr gibt, ist auf unsere Fälle nicht übertragbar. Sie steht von vornherein in Widerspruch mit der alltäglichen Beobachtung, daß ein Phosphatsediment im Urin im Anschluß an die Mahlzeit auftritt. Ich selbst konnte das außerordentlich häufig beobachten, und bei der Patientin H. (II) waren es im Stadium des Rückganges der Krankheit immer die Nachmittagsportionen, die am längsten trüb waren.

Ich habe, wie aus den Curven ersichtlich, während 6 Tagen den Urin zweier Kinder in exakten, sechsstündlichen Perioden getrennt gesammelt und untersucht. Ein Blick auf die Curve lehrt, daß die Kalkausscheidung nicht continuierlich, sondern starken Schwankungen unterworfen ist. Ihr Minimum fällt in die Vormittagsperiode; im Anschluß an die Mahlzeiten steigt sie an und erreicht ihren Gipfel in der ersten Hälfte der Nacht. Zum selben Resultat kam auch Scheteling[1]). Dem entspricht das Auftreten des stärksten Sedimentes im Abendurin.

Noch eines geht aus unseren Tabellen hervor. Die Vermehrung der Kalkzufuhr und damit der Kalkausscheidung ist nicht, wie man erwarten möchte, von einem gleichzeitigen Ansteigen der Phosphorsäuremengen begleitet. Das Gegenteil ist der Fall: einem Ansteigen der einen entspricht fast regelmäßig ein Abfallen der anderen Curve, ein Resultat, zu dem auch Strauß[2]) gelangte. Das läßt uns vermuten, daß, je mehr Kalk im Urin ausgeschieden wird, desto weniger die Niere als Phosphat passiert. Soetbeer fand für alle anderen Säuren normale Werte. Es ist in höchstem Grade wahrscheinlich (wie auch Soetbeer vermutet), daß größere Kalkmengen an die einzige nicht bestimmte Säure gebunden sind: die Kohlensäure. Es ist hier der Ort, daran zu erinnern, daß Calcariurie-Urine sehr häufig bei Säurezusatz heftig aufbrausen. Im höchsten Maße war dies der Fall bei dem Patienten G. (III), wo in den Tagen der steigenden Kalk- und sinkenden Phosphorsäurecurve der Harn beim Zusatz der Salzsäure minutenlang heftig aufschäumte und beinahe den Rand des hohen Becherglases überstieg.

---

1) Scheteling, Virchows Archiv. 82. Bd. S. 437. 1880.

2) Strauß, Über die Einwirkung des kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel usw. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXXI. S. 493. 1897.

Therapie.

Was bisher zur Therapie der Phosphaturie vorgeschlagen wurde, ıd Tastversuche in oft einander entgegen laufenden Richtungen. ːist ist das Bestreben leitend, die Acidität des Harnes diätetisch er medicamentös zu steigern. Nachdem wir gewisse ätiologische undlagen gewonnen haben, können wir auf diesen eine mehr oder ınıger causale Therapie aufbauen.

Wo klinische Symptome auf einen Darmkatarrh hinweisen, wer- n wir jedenfalls bestrebt sein, denselben in üblicher Weise zu be- mpfen; wir werden auch eine eventuell vorhandene Neigung zu ıstipation therapeutisch beeinflussen in der Meinung, dadurch die ıretorische Darmtätigkeit zu erleichtern. Vor allem maßgebend er ist uns die eine Tatsache: daß der Phosphaturie eine Störung r Kalkausscheidung (sei diese wie immer) zugrunde liegt. Das ranlaßt uns, nach geläufigen Analogien eine Schonungsdiät, d. h. ıe kalkarme Diät anzuweisen. Die nachstehende Tabelle erlaubt ne solche mühelos zusammenzustellen.

Nahrungsmittel, geordnet nach aufsteigendem Kalkgehalt nach G. Bunge[1]).

	mmg CaO		mmg CaO
ucker	0	Cacaobohnen	126
onig	7	Hühnereiweiß	130
indfleisch	29	Kirschen (rot)	136
chweineblut	33	Erbsen	137
Weißbrot	46	Reinclauden	154
rauben (Malaga)	60	Pflaumen	166
Weizen	65	Heidelbeeren	196
oggen	62—71	Frauenmilch	243
pfel	66	Eidotter	380
rahambrot	77	Feigen	400
irnen	95	Himbeeren	404
artoffeln	100	Orangen	575
eis	103	Kohl	717
atteln	108	Walderdbeeren	873
irschen (schwarz)	123	Kuhmilch	1510

Wir sehen obenan in der Reihe mit einem außerordentlichen alkreichtum die Milch. Kalkreich sind außerdem gewisse Gemüse, eeren und Früchte. Relativ kalkarm sind Kartoffeln, Äpfel, Ce- alien; noch unbedeutendere Kalkmengen enthält das Fleisch.

1) Bunge, Voits Zeitschr. f. Biologie. Bd. XLV. Heft 4. (Die Werte be- hen sich auf 100 g der bei 120° C. getrockneten Nahrungsmittel.)

Wir werden also zunächst die von Pfeiffer empfohlene Milchdiät unbedingt verwerfen. Ebenso sind Eier und Leguminosen, die Minkowski unter anderem empfiehlt, eher zu widerraten. Die so streng verbotenen pflanzensauren Alkalien (Obst) brauchen wir nicht durchweg abzulehnen. Pfeiffer will Fleisch wegen seines Phosphorsäuregehaltes nur in kleinen Mengen gestatten; wir brauchen nicht zu wiederholen, weshalb ein Plus an Phosphorsäure nur im günstigen Sinne auf die Löslichkeit der Phosphate einwirken könnte.

Wir geben also: reichlich Fleisch, 2—3 mal im Tag, viel Fett in Gestalt von Butter und Rahm, viel Zucker, Mehlspeisen und Obst mit Auswahl. Wasserzufuhr erhöht die Löslichkeit des Nahrungskalkes und soll deshalb eingeschränkt werden. Länger dauernde Bettruhe bewirkt nach G. Hoppe-Seyler[1]) eine deutliche Zunahme der Kalkausscheidung und empfiehlt sich dadurch für schwerere Fälle.

Unter diesem Regime haben wir in allen unseren Fällen nicht nur die Harnanomalie rasch verschwinden sehen, sondern die Patienten wurden und blieben beschwerdefrei, und ihr Allgemeinbefinden hob sich in jeder Hinsicht. Bei dem Mädchen H. (II) versuchten wir nach einiger Zeit durch tägliche Zugabe von 100 ccm Milch die Grenze festzustellen, bis zu der wir mit kalkhaltiger Nahrung gehen durften. Bei 400 ccm Milch trat (nach Wochen zum ersten Mal) ein Urinsediment wieder auf.

Medicamentös empfiehlt Minkowski und viele andere die Zufuhr von Säure, besonders von Salzsäure. Alle Versuche mit dieser Medication haben uns vollständig im Stiche gelassen, wahrscheinlich weil durch die Mittel vermehrte Kalkmengen zur Lösung und Resorption gelangen. Aber auch die Phosphorsäuredarreichung blieb ohne Erfolg, und wir verzichten deshalb auf jede medicamentöse Therapie der Calcariurie.

Anhang.

Krankengeschichten.

F. G., 10 Jahre alt, Kutscherskind; Neuenheim. Eintritt 14. Juni 1903.

Hereditär nichts von Belang. 4 gesunde Geschwister.

Patient ist rechtzeitig geboren. Zangengeburt mit Asphyxie. Künstlich ernährt. Gedieh anfangs schlecht, litt an Durchfall und Verstopfung. Laufen mit $^5/_4$ Jahr.

Vor $^1/_4$ Jahre (April 1903) 3 Wochen lang Durchfall mit Erbr-

1) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XV. S. 161. 1891.

ɣen Schmerzen beim Stuhlgang und schaumig-schleimigen, oft blutigen ühlen.

Seit 14 Tagen krank, beim Urinlassen kommt eine weiße Flüssigɨit vor oder nach dem normalen Urin. Seither Schmerzen in beiden ɨiten, Kopfweh, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Aufgeregt und reizbar. uhl jetzt normal.

Status praesens: Groß, sehr kräftig, gesundes Aussehen. Klagt ɨer diffuse Leibschmerzen.

Temperatur 36,4°, Puls 60, leicht unregelmäßig. Atmung 24.

Haut: Zart, trocken, am Abdomen schlaff. Geringe Anämie der ɔhleimhäute. Zunge belegt, feucht.

Herz: Spitzenstoß im 4. Intercostalraum in der Mammillarlinie. renzen: 3. Rippe — Mammillarlinie — 1 cm lateral vom r. Sternalrand.

Herztöne: Überall unrein; 2. Pulmonalton angedeutet gespalten; ccent normal.

Lungen: Ohne Besonderheiten.

Abdomen: Geringer Druckschmerz oberhalb Nabelhöhe bei ɛfer Palpation. Leber und Milz nicht vergrößert. Nervensystem ɪverändert.

Schmerzen beim Urinlassen. Urin alkalisch, alle Portionen trüb, 'erden bei Säurezusatz klar.

Stuhl geformt, mit Schleimfäden überzogen.

17. Juni. Beim Urinieren heftiger Schmerz in der linken Seite.

Vorübergehend Obstipation, mitunter schleimige Stühle. Subjektive ɛschwerden verschwunden. 10. Juli. Entlassen.

29. Juli. Wiederaufnahme. Es waren sehr bald wieder Schmerɒ in beiden Seiten aufgetreten, besonders nachts und morgens. Vor Tagen heftiger Schmerzanfall. Seit 2 Tagen Durchfall, seit einem Tag ›pfschmerzen.

Status unverändert. 4. August. Beschwerdefrei entlassen.

31. Dezember. Wiederaufnahme wegen Kopftrauma. Zustand rselbe. Urin immer trüb; einzelne schleimige Stühle; Oxyuren.

27. Januar. Beginn des Stoffwechselversuchs; nachher kalkarme ät: Urin wird dabei dauernd klar; Gewichtszunahme. 24. Februar. ı tlassen.

Soll gegenwärtig gesund sein, aber noch öfters trüben Urin ausscheiden.

B. P., 9 Jahre alt, Bechnerskind; Karlsruhe. Eintrittstag: 9. Juli.

Anamnese: Vater an Addisonscher Krankheit gestorben, Großɛer mütterlicherseits an Drüsen in der Luftröhre. Mutter schwer nervös. Geschwister in den ersten Monaten gestorben.

Patient: Normale Geburt; 4 Wochen allaitement mixte, dann künstɔ ernährt. Gut entwickelt.

Bisher: Masern, Diphtherie vor 4 Jahren. Patient klagt seit ıgerer Zeit über Kreuzschmerzen, seit 8 Wochen sind dieselben stärker bis dahin, oft äußerst heftig, so daß Patient sich legen muß. Oft ›pfweh. Starke Abmagerung, gelbes schlechtes Aussehen. Nervös.

Status praesens: Unfrisches, mattes Aussehen, bräunliche Hautɛbe mit stärkerer Pigmentation am Abdomen; kein Ikterus. Mangel-

hafter Ernährungszustand. Mäßige Anämie der Schl
belegt. Kieferdrüsen etwas geschwollen.

Temperatur normal, Puls 96, leicht unregelmäßig

Herz: Spitzenstoß: 5. Intercostalraum, einwärts vo
linie. Grenzen: 2. Intercostalraum — Mammillarlinie —
rand. Lunge: r. v. 6. Rippe. Hinten 11. Brustwirbel.

Herztöne: Kräftig, überall leises, systolisches Ger
sten an der Basis. 2. Pulmonalton gespalten, beide
Basis verstärkt. Vesiculäratmen.

Abdomen: Bei tiefer Palpation in der linken
Schmerz. Leber und Milz nicht vergrößert. In der Le
beiderseits oberhalb des Darmbeinkammes an circumscripter
Druckschmerz. Auch starker Druck auf die Lendenwirbel is

Nervensystem: Ohne pathologischen Befund.

11. Juli. Starker Schmerzanfall (Patient hat ein Abf
halten (?)).

20. Juli. Ein kleiner männlicher Ascaris abgegange
keine Eier. Drei Wurmkuren ohne Erfolg.

Urin: Einzelne Portionen, meist nachmittags trüb; st
phatsediment, das sich bei Säurezusatz unter Aufbrausen löst.
der trüben Portionen alkalisch oder amphother. Mikros
Amorphe Salze, Sargdeckelformen; Leukocyten, Epithelien
und Vagina.

Stuhl: Ein Mal schleimig, schaumig, sonst normal.

Urintrübung verschwindet auf kalkarme Diät. 25. Juli
beschwerdefrei, gute Gewichtszunahme.

A. H., 12½ Jahre alt, Tagelöhnerskind, Sandhausen. Eint
tag: 4. Januar 1904.

Anamnese: Vater nierenleidend (Stein?), Mutter nervös.
gesunde Schwester.

Patient normale Geburt, 5 Wochen gestillt. Gut entwickelt.
viel an Durchfall. Vor 6 Jahren Masern. Sonst gesund.

1902 wurde die Rachenmandel entfernt. Jetzige Krankheit
4 Wochen. Beginn angeblich mit Halsweh. Nach und nach schlech
Aussehen, Blässe, eingesunkene Augen, ist traurig, sitzt herum, S
unruhig. 3 Tage lang Leibschmerzen; erhielt Wurmpulver. Uri
trüb, Stuhl in Ordnung. Abends seit einigen Wochen Hautjucken

Status praesens: Halonierte Augen, mittelmäßiger Ernähr
zustand. Temperatur 37,9°, Puls ca. 100.

Conjunktiven anämisch, Lippen blaß. Zunge dünn bele

Diffuse systolische Erschütterung der Herzgegend. Sho
1. Intercostalraum. Herzgrenzen: 3. Rippe — Mammillarlinie —
er Sternalrand. Überall systolisches Sausen, am stärksten an der
ionalis. Diastolische Töne leicht verstärkt.

Abdomen ohne Besonderheit. Sehnenreflexe lebhaft.
onus. Stuhl geformt, ohne Schleim. Urin: Die meisten Port
lb, alkalisch; an der Oberfläche eine Haut bildend, voluminöses Sedi

Tabelle I.

Kalk- und Phosphorsäure-Ausscheidung im Urin.

		Kontr. Schuh I					Pat. Hambrecht II					Pat. Gerlach III		
Tag	Zeit	Urinmenge		CaO		P_2O_5	Urinmenge		CaO		P_2O_5	Urin-menge	CaO	P_2O_5
		6 stdl.	24 stdl.	6 stdl.	24 stdl.		6 stdt	24 stdl.	6 stdl.	24 stdl.				
1.	—	—	1005	—	0,128	1,89	—	850	—	0,536	2,51	1225	0,136	3,76
2.	—	—	825	—	0,128	1,89	—	880	—	0,536	2,51	1210	0,156	2,12
3.	8—2	265	1000	0,008	(0,068)	0,50	165	805	0,063	0,419	0,43	1135	0,192	4.14
	2—8	390		0,023		0,59	225		0,094		0,61			
	8—2	175		(0,028)		0,59	220		0,180		0,68			
	2—8	170		0,009		0,36	195		0,082		0,43			
4.	8—2	220	1035	0,011	0,090	0,51	175	845	0,086	0,452	0,53	1225	0,172	3,03
	2—8	365		0,033		0,59	235		0,115		0,71			
	8—2	210		0,032		0,58	220		0,174		0,69			
	2—8	240		0,014		0,40	215		0,077		0,39			
5.	8—2	325	1035	0,014	0,102	0,45	165	820	0,058	0,457	0,40	1180	0,224	1,89
	2—8	360		0,029		0,41	225		0,110		0,47			
	8—2	150		0,053		0,35	235		0,207		0,42			
	2—8	200		0,016		0,28	195		0,082		0,20			
6.	8—2	225	1000	0,014	0,063	0,34	170	860	0,075	0,435	0,36	1220	0,244	1,59
	2—8	330		0,036		0,40	330		0,158		0,27			
	8—2	225		0,011		0,46	135		0,112		0;22			
	2—8	220		0,002		0,25	225		0,090		0,23			
7.	8—2	300	1300	0,015	0,145	0,42	225	815	0,068	0,518	0,47	1525	0,152	3,05
	2—8	510		0,036		0,43	240		0,125		0,54			
	8—2	190		0,070		0,33	180		0,194		0,49			
	2—8	300		0,024		0,33	170		0,131		0,29			
8.	8—2	280	1045	0,017	0,102	0,43	175	765	0,107	0,548	0,47	1245	0,248	1,63
	2—8	390		0,031		0,55	235		0,185		0,61			
	8—2	200		0,040		0,58	190		0,182		0,06			
	2—8	175		0,014		0,37	165		0,074		0,42			
9.	—	—	1000	—	0,020	2,02	—	910	—	0,456	2,59	1305	0,236	2,02
10.	—	—	700	—	0,012	1,35	—	980	—	0,352	2,30	1490	0,284	2,09
11.	—	—	—	—	—	—	—	860	—	0,308	2,39	1715	0,224	2,27
12.	—	—	—	—	—	—	—	760	—	0,336	2,34	—	—	—

Tabelle II.

Faeces.

	Tage	Kontrolle I.	Patient H. II.	Patient G. III.
Faecesmenge (feucht) . .	1.—4.	258 g	317 g	242 g
Trockenrückstand . . .	1.—4.	62,4	65,1	66,4
Gesammt CaO	1.—4.	8,98	7,42	9,30
Faecesmenge (feucht) . .	4.—8.	286 g	357 g	181 g
Trockenrückstand . . .	4.—8.	77,14	86,73	86,78
Gesammt CaO	4.—8.	16,79	17,69	18,85

Tabelle III.

Gesamt-Kalk-Ausscheidung.

	Kontrolle I	Pat. A. H. II	Pat. F. G. III
1. Versuchsperiode			
CaO im Urin	0,128	0,536	0,136
	0,128	0,536	0,156
	0,068	0,419	0,192
	0,090	0,452	0,172
Summe 1.—4. Tag . .	0,414	1,943 (+ 1,529)	0,656
CaO im Stuhl . . .	8,985	7,425 (— 1,560)	8,994
CaO Urin + Stuhl . .	9,399	9,368	9,650
2. Versuchsperiode			
CaO im Urin	0,102	0,457	0,224
	0,064	0,435	0,224
	0,145	0,518	0,352
	0,102	0,548	0,248
Summe 5—8. Tag . .	0,413	1,958	1,048
CaO im Stuhl	16,79	17,69	18,85
CaO Urin + Stuhl . .	17,203	19,648	19,898
Differenz 2.—1. Periode .	7,8	10,3	10,2

X.

Aus dem Laboratorium der Königl. medizinischen Klini
Erlangen (Prof. Dr. Penzoldt).

Prüfung der Nierenfunktion nach Nephrektomi

Von

Dr. Theodor Schilling.

(Mit 1 Kurve.)

(Nach einem Vortrag, gehalten in der physikalisch-medizinischen S
zu Erlangen in der Sitzung vom 25. Juli 1904.)

Einleitung.

Die erste Nierenexstirpation am Menschen, die G. Si
im Jahre 1869 vornahm, erschien als ein großes Wagnis; la
im Gegensatz zu anderen Fortschritten der Wissenschaft,
experimentelle Forschung die Wege ebnete, hier nur wenige
suche vor. Heute sind wir durch Klinik und Experiment
über die Vorgänge unterrichtet, die sich nach dieser eing
Operation abspielen.

Die zurückbleibende Niere vermag sofort alle Abfall
Körpers zu entfernen; dauernd scheint sie jedoch den ve
Anforderungen nicht gewachsen zu sein. Pathologisch-ana
Forschungen zeigten uns, daß das Organ hypertrophiere ur
Mehrarbeit gerecht werde. Dabei besteht ein Unterschied
als wachsende Tiere die einzelnen Nierenbestandteile ve
während erwachsene Tiere dieselben meist nur vergrößer
(Rosenstein (1), Perl (2), Gudden (4), Lorenz (7), C
und Israel (13), Eckart (12), Ribbert (8), G. Galeo
G. Villa Santa (58)).

Es war nun zu hoffen, neue Einblicke in die Niere
zu gewinnen, wenn man, bevor die pathologisch-ana

1) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literatur
am Schlusse dieser Arbeit.

ennzeichnete Hypertrophie zu ihrem Abschluß ge-
;te, mit außergewöhnlichen Anforderungen an die
zelniere herantrat, und zweitens war es von Interesse
ehen, ob nach völliger Ausbildung der Hypertrophie
e, erhöhten Anforderungen gegenüber bestehende
wäche wieder schwinde.

Gerne folgte ich deswegen der Anregung meines sehr verehrten
s, des Herrn Professor Dr. D. Gerhardt, in dieser Richtung
rsuchungen anzustellen. Ich möchte ihm auch hier für sein
esse an der Arbeit, und Herrn Professor Dr. Penzoldt für
Überlassung der Hilfsmittel des Laboratoriums ergebenst danken.

Es ergaben sich im Laufe der Untersuchungen folgende Frage-
ıngen, die sich meist aus analogen Fragen bei den modernen
:tionsprüfungen kranker Nieren, die sich in den letzten Jahren
ısgebildet haben, ableiteten:

1. Wie kann die Einzelniere konzentrieren?
2. Wie kann sie verdünnen?
3. Wie reagiert sie auf die übrigen Methoden der Nieren-
tionsprüfung?
4. Schließlich wurde noch die Wirkung des Koffeins untersucht.

Methodik.

Sämtliche Untersuchungen wurden im Winter 1903/04 an Ka-
ıen angestellt, die im Frühjahr 1903 geworfen waren. Die
lsse beziehen sich demnach nur auf junge ausgewachsene Tiere.
wachsende Tiere verwendet wurden, ist dies ausdrücklich ver-
:t. In allen Fällen, in denen es darauf ankam, die Ausscheidung
ı Stoffes oder die Harnmenge scharf abzugrenzen, wurden
ıliche Tiere benützt, da bei ihnen das Katheterisieren einfacher
ınd dadurch die völlige Entleerung der Blase ermöglicht wird.
Weibchen ist die Einführung des Katheters unsicher, da das
cium urethrae nicht sichtbar ist, und Verletzungen dabei häufig
gen; das einfache Abpressen der Blase aber gibt nicht die
ıntie der völligen Entleerung.

Besonders wurde auf die Nahrung geachtet. Wo es z. B.
uf ankam, das Ende der Kochsalzausscheidung festzustellen,
len die Tiere durch mehrtägige Haferkost chlorarm gemacht.
„Winterfutter“ (Brot, Heu, Kraut, Küchenabfälle), Grünfutter,
ehydratreiche Kost gegeben wurde, ist dies in den einzelnen
uchen bemerkt. Ferner wurde stets das Gewicht als Kontrolle
Wohlbefindens vor den Versuchen herangezogen. Den Einfluß

des Barometer- und Thermometerstandes, des Feuchtigkeitsgrads der Luft, sowie den Einfluß der Jahreszeit, auf deren Wichtigkeit bei Kaninchenstoffwechselversuchen auf v. Korányis Veranlassung E. v. Móricz und A. Fisch hingewiesen hatten (32), konnte ich vernachlässigen, da die miteinander verglichenen Zahlen stets unter den gleichen Bedingungen gewonnen wurden.

Die Kaninchen wurden einzeln in Blechställen mit abschüssigem Boden gehalten, der das Sammeln des Harns gestattete. Wenn Verdunstung bei qualitativen Bestimmungen vermieden werden sollte, wurde der Harn in sehr enghalsigen Gefäßen oder unter Öl gesammelt, im übrigen meist der Katheter benutzt.

Da in den folgenden Untersuchungen häufig qualitative Untersuchungen herangezogen wurden, möchte ich es nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, mit welch großer Vorsicht diese zu verwerten sind. Die beiden nachstehend mitgeteilten Tabellen, die ich vorwegnehmen und gleich hier einschalten möchte, zeigen den bedeutenden, längst bekannten Einfluß der Psyche auf die Zusammensetzung des Harns, der sich besonders in der Bildung dünnen und reichlichen Sekrets äußert. Der Zufall führte mir die beiden, nicht uninteressanten Beispiele im Experiment vor.

Tabelle 1.

Kaninchen Nr. 38, Weibchen 2570 g usw.

Uhr		Menge	NaCl in %	Gefrierpunkt des ges. Harns	Gefrierpunkt des Kochsalzes	Bemerkungen
12^{20}	gepr.	14	0,31	—	—	{ Eingießung von 100 ccm
12^{25}	—	—	—	—	—	\ 50 % NaCl Leg. per os.
1^{05}	gepr.	8	1,22	—	—	—
3^{40}	gef.	42	2,11	— 1,52	— 1,22	—
—	gepr.	27	2,21	— 1,46	— 1,27	—
4^{45}	gef.	15	2,09	—	—	Versuch einer 2. Eingießung.
—	gepr.	48	1,56	— 1,06	— 0,89	—
5^{40}	"	23,5	2,16	— 1,44	— 1,23	—
6^{40}	"	17	2,24	— 1,54	— 1,29	—
7^{50}	"	13	2,16	— 1,45	— 1,24	—

Bei diesem Versuch sollten kurz vor dem Abpressen um 4^{45} Uhr weitere 100 ccm einer Kochsalzlösung eingegossen werden; die Sonde ging aber stets (8—10mal) in die Trachea, so daß davon Abstand genommen wurde. Wir sehen ein Fallen des Gefrierpunkts des Gesamtharns wie der prozentualen Na Cl-Konzentration. Die letzte Columne ist der Gefrieranteil des Na Cl an der Gesamterniedrigung des Harns, berechnet nach einer Curve, die ich nach den Zahlen einer Arbeit von Harry

. Jones (27) aufzeichnete. Kochsalz und Achloride beteiligen sich, wie an sieht, ziemlich gleichsinnig an der Schwankung.

Tabelle 2.

Kaninchen Nr. 14, männlich, 2653 g schwer, usw.

Tag	Zeit		Menge	NaCl	Δ
7. I. 04.	$4^3/_4$	gef.	89,5	0,08	— 0,55
—	5	k	10	0,003	— 0,42
—	$6^1/_2$	gef.	20	0,015	— 0,22
		usw.			

Zu dieser Tabelle ist zu bemerken, daß nach dem Katheterisieren 5 h die linke Niere exstirpiert wurde; dabei blieb das Tier was länger wie sonst aufgebunden und wurde dadurch unruhig. ach der Operation fing man sofort einen Harn von $\Delta = -0{,}22$ f, der sich ähnlich den Harnen bei reichlichem Wassergenuß erblich unter dem Gefrierwert des Bluts befindet.

Welche Einflüsse zur Bereitung eines derartigen Harns führen, rüber lassen sich nur Vermutungen aussprechen. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß die systematische Anstellung derartiger Versuche zu ichtigen Resultaten führt, wenn man außer Chloriden und Gefrierpunkt ich die Ausscheidung von Harnstoff, Phosphaten und Harnsäure (Loeb 45) bei der Angstdiurese untersuchte.

Die Vermutung, die der 1. Fall (Tabelle 1) erweckt, daß sich Chloride nd Achloride an der Minderausscheidung gelegentlich des Shocks stets gleicher Weise beteiligen, kann durch den eben mitgeteilten Fall cht bestätigt werden.

Die Nierenexstirpation selbst wurde, um Störung durch arkotika zu vermeiden, stets ohne Narkose ausgeführt; sie dauerte it Fascien-Muskel- und Hautnaht schließlich nur etwa 5 Minuten. eist gelang sie ohne Eröffnung des Peritoneums; nie trat Periitis nachher ein. Bei der Sektion fand sich später hinter oder im eritoneum nur eine zarte weiße Narbe, oder makroskopisch gar ichts mehr.

Die Bestimmung des Gefrierpunkts geschah mit dem Beckannschen Apparat; die Bestimmung des Chlornatriums, des auptrepräsentanten der Salze, durch Titration nach Volhard.

Versuche mit konzentrierten Kochsalzgaben per os (während der Ausbildung der kompensatorischen Hypertrophie).

Wollte man die Nieren zwingen, möglichst konzentrierten rin zu liefern, so konnte man entweder sehr stickstoffhaltige

Nahrungsmittel oder Salze in großer Menge geben. Das erste schloß sich bei den gewählten Versuchstieren von selbst aus, während für die Verwendung von Salzlösungen eine Reihe von Momenten sprach.

Ihre Wirkung auf den Tierkörper ist durch unzählige Arbeiten aus der letzten Zeit ziemlich genau erforscht. Ich nenne nur die Arbeiten Hofmeisters und seiner Schüler (50—54), ferner von E. Külz (71), C. Bunge (49), Bock und Hoffmann (48), R. Magnus (43), T. Sollman (62), Bendix (44), Münzer (56), Haake und Spiro (57), v. Koziczkowsky (60) und viele andere mehr. Ferner können die Salze und besonders das Chlornatrium, nach den neuesten Untersuchungen von Kövesi und Roth-Schulz (64) von kranken Nieren nicht normal entfernt werden, und sie erzeugen so sekundär mit ihrer wasserretinierenden Kraft Wassersucht. Es war wohl möglich, auch bei unserer Versuchsanordnung Differenzen in der Na Cl-Ausscheidung zu erzielen.

Dazu kommt, daß nach Falcks (3) Untersuchungen an Hunden bei Belastung des Blutes mit nicht allzugroßen Mengen Kochsalz eine Entlastung durch die Nieren sozusagen auf dem Fuße folgt. Auch dieses Moment, das eine Abgrenzung leicht machte, legte es nahe, gerade das Kochsalz für unsere Untersuchungen zu verwerten.

Der Weg der Infusion in die Venen, der nach Falcks Angaben der exaktere scheint, konnte nicht gewählt werden, da konzentrierte Lösungen, die allein, wie wir unten sehen werden, in Betracht kommen können, durch ihre osmotische, die Blutzellen zerstörende Wirkung die Tiere zu sehr schädigen, als daß sie zu Kontrollversuchen noch brauchbar wären. Die subkutane Einverleibung aber hat neben den von R. Heinz (33) beobachteten intensiven Dünndarmentzündungen den Nachteil, daß sie nur in 5%iger Lösung (Heinz 33) Verwendung finden kann, während stärkere Lösungen Abscesse an der Einstichstelle und schon 7½%ige Thrombosen hervorrufen.

So wählte ich die Einführung in den Magen mittels Sonde, trotzdem ich mir ihrer Schwächen bewußt war. Das Bild konnte dabei nie ein so ganz reines sein, besonders wenn man sich erinnert, welche enormen Massen von Speisebrei sich stets (auch im Hungerzustand) im Kaninchenmagen finden. Doch zeigten zahlreiche Versuche, daß die Methode für meine Zwecke brauchbar war.

Wenn die Tiere das gewöhnliche Winterfutter erhielten, schieden sie stets einen nicht unbeträchtlichen Prozentsatz von Kochsalz aus (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.

	Kaninchen 12, weiblich		Kaninchen 13, weiblich	
Tag	Harnmenge	NaCl %	Harnmenge	NaCl in %
6. I.	85	0,2	20	1,0
7. I.	0	0	51	0,6
8. I.	127	0,8	82	0,7
9. I.	143	0,5	76	0,9
10. I.	94	0,9	44	1,1
11. I.	128	0,6	65	1,0
12. I.	143	0,5		

Da es mir bei den ersten Versuchen darauf ankam, zu sehen, sich Tiere mit einer und zwei Nieren in der Länge der Ausheidungszeit verschieden verhielten, war diese relativ hohe prontuale Chlornatriumausscheidung deswegen hinderlich, weil man s Ende der Ausscheidung des eingegebenen Salzes nicht scharf grenzen konnte.

Ich schaltete dieses störende Moment dadurch aus, daß ich die ere 2—8 Tage und länger unter reiner Haferfütterung mit Wasser elt; dadurch erreichte ich eine ganz bedeutende Chlorarmut des rns:

Tabelle 4.

aninchen Nr. 9, bisher „Winterfutter", ab 23. November 1903 Hafer.

Tag	Harnmenge	NaCl in %
23. XI.	19	—
24. XI.	37	0,25
25. XI.	25	0,08
26. XI.	70	0,09
27. XI.	41	0,02
28. XI.	—	—
29. XI.	66	0,03

Allerdings zeigte sich nun, daß manche derart gehaltenen Tiere cht alles eingegebene Na Cl ausschieden, sondern mehr oder eniger erhebliche Mengen retinierten. Dieser Fehlbetrag trat beonders eklatant hervor, als ich in einleitenden Versuchen relativ eine Na Cl-Dosen subkutan oder per os gab. Dabei konnte ich anchmal nur sehr geringe Bruchteile des eingegebenen NaCl im arn nachweisen.

Um diese Abhängigkeit des Versuchs von dem Chlorbedürfnis r Tiere nach Möglichkeit auszuschalten, mußte ich zu hohen osen greifen, welche, wie mir manche Resultate zeigten, die letale osis bei schwächeren Tieren überschritten; außerdem durfte ich

nur gleichmäßig gefütterte Tiere mit einander vergleichen. Auf das Gewicht der Tiere wurde bei der Na Cl - Dosierung meist keine Rücksicht genommen, da es sich doch stets um 2—2½ kg bewegte; doch wurden besonders bei diesen Versuchen beim einzelnen Tier eventuelle Gewichtsschwankungen beobachtet, um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob der durch das Experiment erzeugte physikalische Shock auf etwa die gleichen Widerstandskräfte des Körpers stieße.

Ich lasse nun die erste Versuchsreihe folgen.

Tabelle 5.

Alle 3 Tiere, bisher mit Hafer und Wasser gefüttert, erhalten per os 5,0 NaCl in 50,0 Wasser. Wasser außerdem im Stall.

Tag	Stde.	Nr. 10 oper. 12. Dez. 1903.				Nr. 9 oper. 21. Dez. 1903.				Nr. 11 nicht operiert			
		U-Menge	NaCl in g	NaCl in %	Δ	Menge	NaCl in g	NaCl in %	Δ	Menge	NaCl in g	NaCl in %	Δ
29. XII.	5	74	0,0059	0	-1,14	27	0,0551	0,2	-2,56	33	0,062	0,2	-2,59
—	5¾	Eingießung der Salzlösung											
—	7¾	30	0,53	1,7	-1,27	34	0,52	1,5	-1,06	20	0,35	1,6	-1,69
30. XII.	Nacht	108	1,94	1,8	-1,30	183	3,6	2,0	-1,02	148	2,56	1,7	-1,30
—	9	22	0,54	2,5	-2,3	37	0,6	1,6	-1,37	27	0,58	2,2	-1,79
—	12	12,5	0,15	1,4	-1,40	12,5	0,11	0,8	-1,07	3 (?)	0,05	0,4	-1,35
—	7½	18,5	0,28	1,5	-1,80	28,5	0,15	0,5	-1,10	12	0,14	1,3	-2,9
31. XII.	9	47	0,32	0,7	-1,16	32	0,06	0,2	-1,44	22,5	0,17	0,7	-1,34
—	12	15,5	0,10	0,7	-0,98	7,5	0,01	0,1	-1,3	0	—	—	—
—	7¾	22	0,11	0,5	-1,56	11	0,02	0,2	-2,05	12,5	0,04	0,4	-1,43
1. I.	12	26	0,08	0,3	-1,51	21,5	0,02	0,1	-2,44	23	0,09	0,4	-2,39
—	6	6	0,03	0,3	-1,52	—	—	—	—	6,5	0,02	0,4	-2,44

Wir sehen aus diesem Versuch, daß die Kan. 9 und 10 (mit einer Niere) in der Länge der Ausscheidungszeit nicht wesentlich von Nr. 11 (zwei Nieren) differieren. Nr. 9 scheint sogar eher fertig zu sein als Nr. 11, doch kann die Harnmenge, die bei letzterem am 31. Dezember 1903 früh 9 h gefunden wurde, noch in den Abendstunden des 30. Dezembers gelassen sein.

Nach 5 Tagen modificierte ich den Versuch an den gleichen Tieren in der Weise, daß ich ihnen Hafer und besonders Wasser, das ihnen im Stall zur Verfügung gestanden hatte, entzog und jedem ein genau gemessenes, bei allen gleiches, geringes Quantum Wasser zu gewissen Stunden in die Schale goß, um die 10 % Salzlösung nicht zu stark auf den Organismus wirken zu lassen. Die Chlormenge des Harns war vor dem Versuch zur Norm zurückgekehrt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6.

ersuch wie in voriger Tabelle; nur Wasserzufuhr während desselben beschränkt.

Stunde	Wasser vorgesetzt	Nr. 10				Nr. 9				Nr. 11			
		Harnmenge	NaCl g	NaCl %	Δ	Harnmenge	NaCl g	NaCl %	Δ	Harnmenge	NaCl g	NaCl %	Δ
5 abs.	—	35	0,02	0	-1,75	32	0,02	0	-2,54	24,5	0,02	0	-2,61
5³/₄ »		Eingießung				Eingießung				Eingießung			
8¹/₄ »	50,0	30	0,58	1,9	-1,74	45	0,76	1,7	-1,30	42	0,82	2,0	-1,56
Nachts	»	108	2,64	2,5	-1,81	128,5	2,34	1,8	-1,25	122	2,4	2,0	-1,41
9 mgs.	50,0	6	0,15	2,4	-2,84	50	1,19	2,4	-2,07	16	0,49	3,1	-3,07
9 abs.	150,0	20	0,34	1,7	-3,37	33	0,78	2,4	-2,30	20,5	0,57	2,6	-2,82
9 »	—	47	0,3	0,6	-1,21	31	0,10	0,3	-0,92	—	—	—	—
6¹/₄ »	150,0	34	0,23	0,7	-1,16	69,5	0,21	0,3	-0,63	30	0,08	0,3	-2,15
4¹/₂ »	—	27	0,17	0,6	-1,38	41,5	0,03	0,1	-0,94	29,5	0,06	0,2	-2,3

Aus der Zusammenstellung der quantitativen Chlormengen der iden Versuchsreihen in Tabelle 7 ist klar ersichtlich, daß Nr. 9 id 10 mit einer Niere beim 2. Versuch (mit teilweiser asserentziehung) je einen vollen Tag länger mit der aCl-Ausscheidung brauchten als das normale Tier:

Tabelle 7.

ochsalzmengen der Versuchsreihen ohne und mit Wasserentziehung zusammengestellt.

	Kaninchen Nr.				Kaninchen Nr.		
	10	9	11		10	9	11
1. Tag	0,53	0,51	0,35	2. I.	0,58	0,76	0,82
29. XII.	1,93	3,60	2,58		2,64	2,34	2,4
	0,54	0,59	0,58		0,15	1,19	0,49
	0,15	0,11	0,05		—	—	—
	0,28	0,15	0,14		0,34	0,78	0,57
2. Tag	0,32	0,06	0,17		0,30	0,10	—
	0,10	0,01	0		—	—	—
	0,11	0,02	0,04		0,23	0,21	0,08
3. Tag	0,08	0,02	0,08		—	—	—
	—	—	—		—	—	—
	0,03	—	0,02		0,17	0,03	0,07

Gegen die Beweiskraft dieser Versuchsanordnung könnte einwendet werden, daß die Versuche zu rasch aufeinanderfolgten, as eine Chloranhäufung im Körper vom 1. Versuch her zur Folge habt haben könnte. In der Tat sehen wir ja aus der Gegenüberellung der 48-stündigen Gesamtchlormengen, daß im 2. Versuch ehr ausgeschieden wurde.

Tabelle		Nr. 10	9	11
	1. Versuch	3,95 g	5,05 g	3,86 g
	2. Versuch	4,64 „	5,38 „	4,36 „

Dagegen ist aber erstens zu sagen, daß der Harn zwei volle Tage zwischen den Versuchen abnorm chlorarm war, zweitens, daß ja unter diesem supponierten Chlorüberfluß des Organismus in gleicher Weise die Chlornatriumausscheidung des normalen Kaninchen gelitten hätte. Das ist aber nicht der Fall. Wir sehen also, daß nephrektomierte Kaninchen bei Wasserentziehung länger zur Elimination des Chlornatriums brauchen.

An diesem Unterschied konnte nur die Unfähigkeit, mit wenig Wasser die Salzausscheidung zu bewerkstelligen, d. h. die Unfähigkeit, stärker konzentrierte Na Cl-Lösung zu liefern, schuld sein. Ich richtete deswegen in den folgenden Versuchen meine Aufmerksamkeit besonders auf die Konzentration und verzichtete, um die Tiere nicht zu sehr zu schädigen, auf eine länger dauernde Wasserentziehung und längere Beobachtung, zumal da ich aus anderen hier nicht mitzuteilenden Versuchen zu ersehen glaube, daß in späteren Stunden der NaCl-Elimination Wasserresorption in der Blase und damit Erhöhung des Prozentgehalts an festen Stoffen stattfindet.

Tabelle 8.

Kaninchen Nr. 30 weiß. Eingießung einer Lösung von 5,0 NaCl in 50,0 Wasser per os. Stündlich katheterisiert.

I. Versuch mit 2 Nieren, am 16. März 1904					II. Versuch mit 1 Niere, am 28. März 1904				
Zeit		Menge	NaCl		Zeit		Menge	NaCl	
			g	%				g	%
4^{15}	—	8	—	0,23	4^{55}	—	12	—	0,06
5^{15}	gf	13	0,22	1,72	6	gf	—	—	—
—	k	—	—	—	—	k	9	0,12	1,32
6^{15}	gf	9	0,18	1,98	7	gf	17	0,26	1,52
—	k	10	0,20	2,01	—	k	9	0,14	1,50
7^{15}	gf	8,5	0,21	2,45	8	gf	19	0,31	1,64
—	k	8,5	0,18	2,10	—	k	—	—	—
8^{15}	gf	8	0,17	2,11	9	gf	19	0,36	1,88
—	k	4,5	0,08	1,8	—	k	3,5	0,04	1,13
17. III. 04.	—	—	—	—	29. III.	—	—	—	—
10	gf	63	1,53	2,4	10^{45}	gf	129	2,41	1,86
—	k	3,5	0,05	1,54	—	k	—	—	—
1	k	4	0,1	2,52	1	k	5	0,11	2,18
7^{10}	k	7	0,11	1,5	7	k	9,5	0,215	2,26
Summa:		139	319	—	—	—	220	396	—

Tabelle 9.

inchen Nr. 29, chokoladebraun. Versuchsordnung wie bei Kaninchen Nr. 30. († bald nach dem 2. Versuch).

	Versuch mit zwei Nieren			Versuch mit einer Niere		
	Menge	NaCl		Menge	NaCl	
		g	%		g	%
Vor Versuch . . .	6	—	0,18	0	—	—
gf 1	3	0,17	2,18	3,5	0,07	1,87
k	5					
gf 2	11	0,36	2,42	12,5	0,30	2,01
k	3	—	—	2,5		
gf 3	7,6	0,19	2,51	8,5	0,20	2,30
k	7,8	0,19	2,48	—	—	—
gf 4	8	0,20	2,45	7,5	0,23	2,74
k	5,5	0,12	2,2	—	—	—
18 Stunden nachher .	31	1,04	3,37	42	1,13	2,69
—	4	0,11	2,67	—	—	—

Stunden nach der Eingießung

Die Doppelversuche an den Kaninchen 30 und 29 (s. Tabelle 8 und 9) en je 12 Tage auseinander. Dazwischen wurde (am 21. März) bei en die Nephrektomie ausgeführt. Die Kaninchen wurden 4 Stunden Stall ohne Wasser und Futter gehalten und stündlich katheterisiert. erdem wurde der spontan gelassene Harn gesammelt und titriert. sehen beim nephrektomierten Tier auf beiden Tabellen eine um a 25 % geringere Konzentration der Na Cl-Ausscheidung als beim nalen. Ich schließe die Tabelle eines dritten Doppelversuches, der gleichen Verlauf zeigte, an (s. Tabelle 10) und verweise auf einen ten, der an späterer Stelle mitgeteilt ist (s. Tabelle 11).

Tabelle 10.

inchen Nr. 41, weiß, 2970 g schwer, keine Narkose, aufgebunden; ıke Niere entfernt zwischen beiden Versuchen (am 16. Mai 1904).

	Stunde	Harnmenge	NaCl %		Stunde	Harn-Menge	NaCl %
V. 04	4^{40}	6	0,11	18. V. 04	3	5	1,12
	Infusion einer Lösung von 6,0 NaCl auf 60 H_2O per os.						
	5^{40}	20	1,55		4	4	1,8
	6^{40}	12	3,12		5	17	2,0
	7^{45}	20	2,67		5^{45}	12	2,09
	9^{00}	65	2,34		7	12	2,06
					7^{45}	17	2,06

Es scheint mir hier der Platz, daran zu erinnern, daß einzelne Autoren annehmen, die nach Nephrektomie zurückbleibende Niere biete nicht normale Verhältnisse. Fiori (39) berichtet über einen „Komplex von pathologisch-anatomischen Veränderungen" im zurückgebliebenen Organ, Waldvogel (42) sah in seinen 3 Fällen leichte Albuminurie. Dagegen möchte ich bemerken, daß ich in 3 Fällen nach der Operation den Harn auf Eiweiß untersuchte und ihn stets frei davon fand; gleiches bestätigen R. Fleischer und F. Penzoldt (11) und Sacerdotti (66). Ferner zeigten sich in später mitzuteilenden Untersuchungen (s. S. 157) die Einzelnieren auch fähig, ebenso stark wie zwei Nieren zu verdünnen, was kranke Nieren nach Kövesi, Roth-Schulz (64) u. a. Untersuchungen nicht vermögen.

Ferner berichten von schädigenden Einflüssen von Kochsalzdosen, die freilich im Verhältnis zu den unseren excessiv genannt werden müssen, E. Bendix (44) und Guiseppe Levi (18). Ich glaube, daß man auch diese Befunde, die noch dazu durch fortgesetzte, teilweise auch subkutan gegebene Dosen erzielt wurden, nicht zu schwer nehmen darf.

Um aber ganz klar zu sehen, stellte ich folgenden Versuch an, da es mir ja nur darauf ankam, die funktionelle Schädigung, nicht die pathologischen Veränderungen zu kennen, die meine relativ geringen per os gereichten Gaben hätten setzen und dadurch später eine gleich hohe Konzentration wie in den ersten Versuchen verhindern können; ich gab einem Kaninchen, ohne es zunächst zu operieren, in Abständen von 17 bezw. 7 Tagen je 50 ccm 10 % Lösung per os.

Tabelle 11.

Kaninchen Nr. 40, jedesmal aufgebunden, stündlich katheterisiert. Nephrektomie 16. Mai 1904.

I. 15. IV. Hafer seit 14. IV.			II. 2. V. Hafer seit 30. IV.			III. 9. V. Grünfutter			IV. 18. V.			
Zeit	Urin in ccm	NaCl in %	Zeit	Urin in ccm	NaCl in %	Zeit	Urin in ccm	NaCl in %	Zeit	Urin in ccm	NaCl in %	
4^{55}	5	0,21	3^{30}	70	0,19	4	—	—	3	0	—	Infusion
5	—	—	3^{30}	—	—	4	—	—	3^{05}	—	—	
5^{55}	6	1,87	4^{30}	5	1,35	4^{55}	12	2,1	4^{05}	0	—	
6^{55}	33	1,82	5^{30}	5	2,8	6	50	2,04	5^{05}	2	—	
8^{05}	30	1,90	6^{55}	16	2,74	7	50	2,16	6^{05}	16	2,0	
"	12	1,81	7^{30}	16	2,42	7^{30}	40	2,03	6^{48}	17	1,79	
9^{05}	28	1,93	—	—	—	8^{35}	27	2,33	—	5	1,79	

Wir sehen, daß von einer Abnahme der Konzentration in späteren Versuchen keine Rede ist, im Gegenteil, beim 2. Versuch (2. Mai 1904) sehen wir bei geringen Wassermengen wesentlich höhere Konzentration, die vielleicht durch größere Wasser-

mut des Körpers bei der Haferkost bedingt sein mag. Versuch IV, ich der Nephrektomie unternommen, bietet, wenn auch nicht so hlagend, wie die oben erwähnten Versuche, eine Bestätigung r Tatsache, daß die Einzelniere nicht gut konzentrieren kann.

Vor Versuch II war der Harn frei von Eiweiß, nach ihm fand ch Opalescenz (Essigsäure-Ferrocyankali Probe). Auch sonst sah h hier und da Spuren von Albumen nach den Na Cl-Gaben. s ist aber sicherlich der Befund von so wenig Eiweiß nicht als eichen der Niereninsuffizienz anzusehen, besonders wenn uns die ahlen der letzten Tabelle so deutlich von der ungeschädigten Kraft es Nierenparenchyens sprechen.

Ich schließe die Mitteilung der Chlornatrium-Versuche nicht, hne eines Versuchs mit geänderter Anordnung zu gedenken.

Tabelle 12.

Weißes männliches Kaninchen, 2345 g, Hafer seit 12. April. Katheterisation nach je einer Stunde; aufgebunden.

Stunde		Urinmenge	NaCl %	Bemerkungen
1		—	—	Infusion (50,0 ccm per os 10 %).
3^{15}	gf	21,5	1,8	
"	k	19	1,91	
4^{15}	k	15	2,18	
5^{15}	k	13	2,92	Entfernung der linken Niere
6^{15}	k	5	3,33	
7^{15}	k	6	3,29	
9^{25}	k	9	2,86	

Nach dem Katheterisieren um 5^{15} Uhr wurde die linke Niere, über lcher Haut, Fascie, Muskeln schon vor der Einleitung des Versuchs trennt waren, herausluxiert und rasch die Wunde nach Versorgung s Nierenstiels vernäht, was wenige Minuten in Anspruch nahm. Diese rbereitung geschah deshalb, weil ich in anderen Versuchen durch ngere Dauer des Eingriffs Polyurie eintreten sah.

Wir finden hier, daß aus irgendwelchen Gründen (vielcht Einfluß des Nervensystems) die weitere Harnbereitung verläuft, als fingen wir den Harn nur aus einem reter auf (halbe Harnmenge, gleicher Na Cl % Gehalt wie vor er Nephrektomie).

Die Resultate der vorstehend mitgeteilten Versuche mit konentrierten Chlornatriumlösungen lassen sich in folgenden Satz zuammenfassen:

Die Einzelniere ist während einiger Wochen nach der Nephrektomie außer Stande, bei gleichzeitiger teilweiser Wasserentziehung Salzmengen im gleichen Typus wie normale Tiere auszuscheiden, was an ihrer Unfähigkeit, zu konzentrieren, liegt.

2. Kochsalzversuche nach Ausbildung der kompensatorischen Hypertrophie.

Ich schritt nun zur Beantwortung der anderen Frage: Wie verhalten sich die einnierigen Tiere, wenn die Hypertrophie zu ihrem Abschluß gelangt ist?

Die Kaninchen 9 und 10 (s. Tabelle 13), beide nephrektomiert, sind im späteren Versuch (am 25. Januar 1904), der dem am 2. Januar 1904 angestellten in seiner Anordnung ganz analog war, bedeutend eher mit der Ausscheidung fertig. Dabei mag vielleicht der Einwurf gemacht werden, daß die Tiere, wie schon oben erwähnt, am 2. Januar chlorgesättigt waren. Sie schieden auch beim Versuch am 25. Januar viel weniger Chlor aus (in 48 Stunden).

	Nr. 9	Nr. 10
2. Versuch (2. Januar)	5,38 g	4,64 g
3. Versuch (25. Januar)	3,50 »	3,92 »

Besser werden die Verhältnisse durch folgende drei Versuche am gleichen Tier, das dauernd sich sehr gut im Gewicht hielt und in langen Pausen den Versuchen unterworfen wurde, illustriert (s. Tabelle 14, Kaninchen 11).

Die Versuche sind natürlich unter einander völlig gleich angestellt, es wurden nur zu bestimmten Stunden geringe Wassermengen gegeben, die, wie immer, gierig getrunken wurden. Als Ursache für die verzögerte Ausscheidung in Versuch II (29. Januar) kann nicht wie in Tabelle 13 (Versuch I) Chlorübersättigung des Tierkörpers, und damit quantitative Mehrausscheidung herangezogen werden. Es wurden eliminiert 4,3 bezw. 2,88 bezw. 3,7 g in 24 h; das Tier braucht mit der einen Niere zu 2,88 g am längsten. Auch hier finden wir, wie oben, als Grund für die verzögerte Elimination geringe Na Cl-Konzentration des Urins beim nephrektomierten Tier.

Kaninchen 9 und 10, beide mit *einer* Niere. *Beide* Versuchsgruppen mit Wasserentziehung. Eingießung von 5,0 NaCl in 50 H_2O per os.

I. Versuch		Nr. 9 oper. 21. Dez. 1903				Nr. 10 oper. 12. Dez. 1903				II. Versuch		Nr. 9				Nr. 10				Bemerkungen
Tag	Stunde		NaCl				NaCl			Tag	Stunde		NaCl				NaCl			
		Menge	g	%	Δ	Menge	g	%	Δ			Menge	g	%	Δ	Menge	g	%	Δ	
2. I.	5	32	0,02	0	− 2,54	35	0,02	0	− 1,75	25. I.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	5¼	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5⁴⁰	—	—	—	—	—	—	—	—	Eingießung.
—	8¼	45	0,76	1,7	− 1,3	30	0,58	1,9	− 1,74	—	7⁴⁵	15	0,22	1,5	− 1,27	65	0,73	1,1	− 0,83	50,0 Wasser vorgesetzt.
3. I.	Nacht	128,5	2,34	1,8	− 1,25	108	2,64	2,5	− 1,81	26. I.	Nacht	135	2,6	1,7	− 1,25	215	2,91	1,4	− 0,94	—
—	9	50	1,19	2,4	− 2,07	6	0,15	2,4	− 2,84	—	10¹⁵	12,5	0,25	2,0	2,01	8	0,11	1,3	− 1,84	50,0 Wasser vorgesetzt.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	10	—	—	—	4	0,01	0,3	—	50,0 Wasser vorgesetzt.
—	9 ab.	33	0,78	2,4	− 2,3	20	0,34	1,7	− 3,37	—	9	16	0,2	1,2	− 1,64	12	0,1	1,0	− 1,86	150,0 Wasser vorgesetzt.
4. I.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27. I.	10 gf	32	0,15	0,4	− 1,30	—	—	—	—	—
—	9	31	0,1	0,3	− 0,92	47	0,3	0,6	− 1,21	—	10	8	0,02	0,3	− 1,08	35	0,05	0,1	− 1,44	—
—	6¼	69,5	0,21	0,3	− 0,63	34	0,23	0,7	− 1,16	—	6³⁵	21	0,07	0,3	− 1,45	12	0,01	0,1	− 1,81	150,0 Wasser vorgesetzt.
5. I.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28. I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	4½	41,5	0,03	0,1	− 0,94	27	0,17	0,6	− 1,38	—	5	42	0,06	0,1	− 0,89	114	0,11	0,1	− 1,86	150,0 Wasser vorgesetzt.

Tabelle 14.

Kaninchen Nr. 11; Versuche mit Wasserentziehung; Nephrektomie zwischen Versuch 1 und 2. Eingießung von 5,0 NaCl auf 50 H_2O per os.

I.					II.					III.				
2 Nieren. 2. Januar 1904.					1 Niere. 29. Januar 1904					1 Niere. 16. März 1904				
Zeit	Urinmenge	NaCl		Δ	Zeit	Menge	NaCl		Δ	Zeit	Menge	NaCl		Δ
		g	%				g	%				g	%	
5	24,5	0,016	0	-2,61	—	—	—	—	—	5	9	—	0,2	—
5¼	—	—	—	—	5¼	12	0,19	1,6	-1,37	5¼	—	—	—	—
8¼	42	0,82	2,0	-1,56	8¼	4	0,05	1,2	—	8	39	0,68	1,98	-1,75
3. I. 04	—	—	—	—	30. I. 04	1	—	—	—	17. III. 04	—	—	—	—
Nachts	122	2,4	2,0	-1,41	Nachts	18	2,1	1,8	-1,41	Nacht	124	2,55	2,05	-1,59
9 fr.	16	0,49	3,1	-3,07	9	3	0,06	2,0	—	10	11	0,22	1,96	—
9 ab.	20,5	0,57	2,6	-2,82	7^{55} gf	10	0,2	2,0	-1,72	7^{40} k	19	0,28	1,94	-3,12
4. I. 04	—	—	—	—	7^{55} k	15	0,28	1,85	-2,12	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	31. I. 04	—	—	—	—	18. III. 04	—	—	—	—
—	—	—	—	—	10	14	0,15	1,0	-2,05	—	—	—	—	—
6¼ ab.	30	0,08	0,3	-2,15	9¼	20	0,13	0,6	-1,67	4	—	0,03	0,1	—
5. I. 04	—	—	—	—	1. II. 04	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	33	—	—	—
4½	29,5	0,07	0,2	-2,3	4½	5	0,04	0,8	—	—	—	—	—	—

Ich teile aus zwei weiteren Versuchstabellen am gleichen Tier (Nr. 14) Urinmengen und Na Cl % Gehalt mit. Der Hase wurde am 7. Januar nephrektomiert und sofort wurde eine Eingießung von 50,0 g einer 10 % Na Cl-Lösung angeschlossen.

Tabelle 15.

7. I.	Menge	NaCl %	10. II.	Menge	NaCl %
9 h	20	0,1	—	56	1,1
12 h gf	255	1,4	—	150	1,5
12 h k	81	1,3 (?)	—	2,5	1,37
6 h	10	2,1	—	12	2,16
8. I.	17	1,1	—	14	1,57
10½ h	—	—	—	—	—
7 h	—	—	—	33	0,38
—	67	0,6	—	12	0,40

Auch dieses Tier scheint in 33 Tagen gelernt zu haben, besser zu konzentrieren. Es brauchte am

7. Januar zu 4,25 Na Cl : 363 ccm Urin, am

10. Februar zu 3,55 „ : 234 „ „ . Hätte es am 10. Februar den Harn so schlecht eingeengt, wie am 7. Januar, so hätte es nicht 234, sondern 280 ccm Urin gebraucht. Wie oben

lt es sich um eine Differenz von 20—25 %. Es wird also
ı diese Versuche gezeigt, daß die hypertrophierende
ɜ es in einem gewissen Zeitabschnitt lernt, auch
· Überbelastung, genau wie zwei normale Nieren
ɔht zu werden — eine interessante physiologische Bestätigung
ıthologischen Untersuchungen Fioris (39), der im Tierexperi-
lie Gewichts- und Volumenszunahme der zurückbleibenden Niere
den 20.—25. Tag nach der Nierenexstirpation beendet sah.

ʻersuche mit dem Blut isotonischen Salzlösungen.

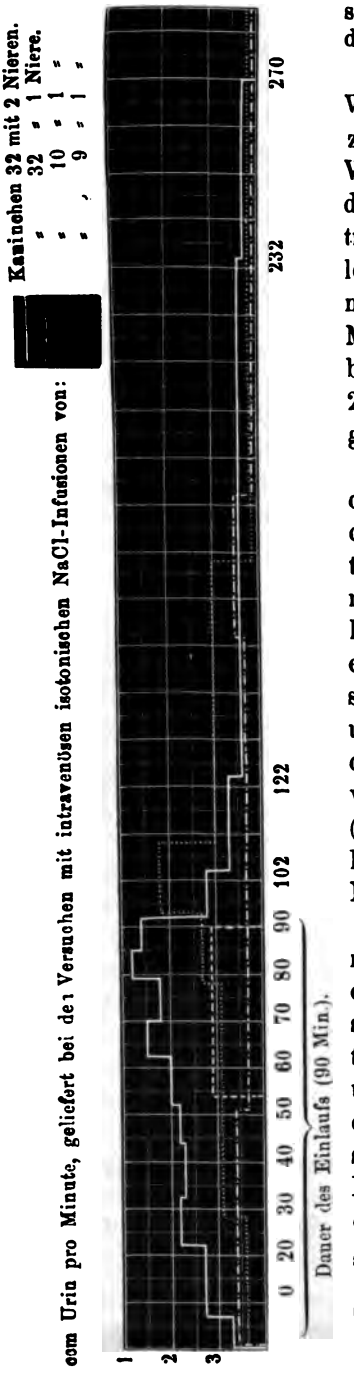
ʻm die schon oben skizzierten Nachteile der Einverleibung
ı zu vermeiden, stellte ich eine Reihe von Versuchen mit In-
von Na Cl in die Vena jugularis an. Dabei mußte ich auf
ɜ Konzentration der eingegossenen Lösung verzichten, um die
ɪalische Schädigung von Blutkörpern und Gewebe zu vermeiden.
ɔh wählte zu den Versuchen, die ich ähnlich jenen von Magnus (43)
te, eine dem Blut isotonische Kochsalzlösung (0,91 %); die Ge-
ɪeit der Lösung kontrollierte ich durch Titrieren und durch Be-
ıng ihres Gefrierpunkts.

Tabelle 16.

Kaninchen 32, Einlauf in die Vena jug. d.; Dauerkatheter

Einlaufs-menge	Absolute Urin-menge	Δ	NaCl %	Urin-menge in Min.	Bemerkungen
22	gf 13 ccm	— 1,21	0,13	—	Beginn des Einlaufs.
47	5	— 0,70	0,26	0,7	—
42	19	— 0,47	0,63	1,3	—
35	18	— 0,54	0,70	1,8	—
35	19	— 0,65	0,90	1,7	—
47	14	— 0,75	0,93	1,8	
—	19	— 0,61	0,87	2,0	—
41	20	— 0,54	0,74	2,5	—
41	20	— 0,55	0,72	2,2	—
—	17	— 0,49	0,65	2,8	5^{08} Ende d. Einlaufs.
330	19	— 0,46	0,66	2,6	—
	12,5	— 0,53	0,77	1,2	—
	14	— 0,59	0,73	0,7	—
	13	— 0,71	0,90	0,4	—
	16	— 0,75	0,86	0,4	—
	16	— 0,67	0,74	0,4	—
	14	— 0,58	0,58	0,3	—
	265				

lle Tiere waren zuvor ohne Karenz mit Hafer und Wasser ge-
; sie wurden aufgebunden, in die eine Vena jugularis eine Glas-
ɔ eingelegt, in welche aus einer Bürette körperwarme Lösung lief.
ılauf durch die letztere mußte, da er sich teils durch den ver-
en hohen Druck der Flüssigkeitssäule, teils wohl durch den Wider



stand im Tierkörper fast fortwährend änder- -t dauernd beobachtet und kontrolliert werde- -e

Es ist nicht nötig, der Tabelle vi- - Worte hinzuzufügen. Die Gesamtkon- zentration des Urins, die vor de- Versuch — 1,21° betrug, sank währe- des Einlaufs auf die Höhe der Konze- tration der dem Blut isotonischen Sal- lösung, auf der sie sich noch 3 Stund- nach Beendigung des Einlaufs hielt. D- Menge des eliminierten Harns betr- -u bis 3 Stunden nach Schluß des Einla- -uf 265,0 ccm gegenüber 330,0 ccm der e -in- gelaufenen Lösung.

Der Versuch wurde mit gleicher A-n- ordnung am 31. März wiederholt, nachd- -em das Tier am 29. März linksseitig nephr-ek- tomiert war; nur der erste Teil der Diurese (Beginn 54 Minuten nach Beginn der Infusion) ist beobachtet und in der Kurve eingetragen worden. Die analogen Versuche mit den einnierigen Tieren Nr. 9 und 10 sind 121 bezw. 150 Tage nach der Nephrektomie ausgeführt; die Tiere waren sehr kräftig und gut ernährt (Zunahme von Nr. 10: 1 kg), so daß man Fehlerquellen, durch Insuffizienz der Niere usw. bedingt, ausschalten konnte.

Die Kurven zeigen uns, daß beim normalen Tier die Diurese scharf mit dem Einlauf einsetzt und endet, während sie bei allen drei nephrektomierten Kaninchen viel später beginnt und ihr Maximum, das weit unter dem Maximum des Normaltieres steht, auch viel später erreicht. Im Gegensatz hierzu zeigt die Qualität des Harns keine Unterschiede; Na Cl %-gehalt und Gesamtkonzen- tration waren gleich den Werten des nicht operierten Tiers. BeiNr. 10 fand sich am nächsten Tage Albumen.

4. Urinverdünnungsversuche.

reser (19) hatte schon darauf hingewiesen, daß durch reich-Biergenuß der Gefrierpunkt des Harns unter den des Blutes könne. v. Illyes und Kövesi (72) gaben normalen Menschen ierenkranken verschiedener Art eine gewisse Menge Salvator- zu trinken und fanden bei akuten parenchymatösen Nephri- Unfähigkeit, den Harn stark zu verdünnen. Nach zahlreichen suchen sah ich, wenn ich nephrektomierten Tieren 150 ccm :nwasser in den Magen eingab, daß sie zwar in gleicher Weise nen konnten, daß sie aber außer Stande waren, so bald :r sich zu normaler Konzentration zu erheben.

Tabelle 17.

Nr. 22, schwarz, Männchen, kräftig.

	I. Versuch. 24. Febr. 1904. Kost gemischt; 2 Nieren			II. Versuch. 29. Febr. 1904. 1 Niere		
	Zeit	Urinmenge	Δ	Zeit	Urinmenge	Δ
ıfusion	1^{15}	9	— 1,23	1^{40}	12	— 2,40
	$1^1/_2$	71	— 0,18	2	62	— 0,26
	3 gf	51	— 0,21	3	29	— 0,21
	3 k	53	— 0,24	—	—	—
	4	18	— 0,44	4	81	— 0,22
	5	12	— 0,58	5	13	— 0,43
	6	7	— 0,85	6	0	—

Tabelle 18.

, junges Tier vom Frühjahr 1904, männlich; nephrektomiert am 9. Juni 1904; Versuch wie oben.

	I. Versuch. 8. Juni. 2 Nieren.		II. Versuch. 15. Juni. 1 Niere		III. Versuch. 20. Juni. 1 Niere		IV. Versuch. 30. Juni. 1 Niere	
Zeit	Urinmenge	Δ	Urinmenge	Δ	Urinmenge	Δ	Urinmenge	Δ
12 h	12	— 2,42	15	— 1,57	10	— 1,66	28	— 0,93
12 h	Infusion		—	—	—	—	—	—
2 h	45	— 0,24	40	— 0,28	31	— 0,25	—	—
—	33	— 0,18	23	— 0,16	27	— 0,15	15	— 0,56
4 h	—	—	54	— 0,15	35	— 0,15	—	—
—	50	— 0,25	10	— 0,38	14	— 0,49	38	— 0,31
6 h	—	—	—	—	—	—	—	—
—	10	— 1,33	14	— 0,52	10	— 0,72	30—40	— 0,32
	133		141		117		88	

5. Injektion von Indigo-Karmin.

Die Funktionsprüfung der Nieren durch Farbstoffinjektionen, welche hauptsächlich von französischen Autoren angestellt wurde, scheint ursprünglich in ihrem Werte überschätzt. Neuerdings wird sie wieder von Völcker und Joseph (61), kombiniert mit der Cystoskopie empfohlen, um aus Intensität, Färbung und Kraft des Ureterenstrahls schärfere Schlüsse als am ungefärbten Strahl ziehen zu können.

Ich wählte, wie diese Autoren, das Indigokarmin von den zur Färbung des Harns benützten Farbstoffen.

Die Kaninchen wurden katheterisiert und bekamen sofort darnach er 2 ccm einer 2 proz. Lösung subkutan iniciert; sie wurden dann in genauen Zwischenräumen wieder katheterisiert; der Vergleich des so gewonnenen gefärbten Harns geschah mit einer aus Indigokarmin hergestellten Skala, die stufenweise von 0,0025% bis 0,01 % ging. Die Lösung war, um gleiche Nuancen zu erzielen, mit Harn hergestellt. Die Ausscheidung der von uns gewählten Dosis ist in der Hauptsache nach zwei Stunden beendet; es mußte also in den ersten Stunden halbstündlich katheterisiert werden. Dabei wurden stets nur ein oder wenige ccm des blauen Harns entleert, der wegen seiner starken Färbung zum Vergleich mit der Skala vielfach mit Wasser verdünnt werden mußte: außerdem mußte der Katheter mit Wasser nachgespült und diese wässerige Lösung zu ersterer addiert werden. Die Wasserverdünnung und Spülung geschah stets mit der Bürette; zu den Versuchen wurden Reagensgläser mit gleichem Lumen benutzt.

Bei den geringen Mengen von Urin, bei der notwendigen Verdünnung, beim stets etwas willkürlichen Vergleich mit der Farbenskala können sich zahlreiche Fehler einschleichen. Trotzdem ergaben die nicht sehr zahlreichen Versuche, die ich mit dieser Methode anstellte, ziemlich gleichsinnige Resultate:

Tabelle 19.

Kaninchen Nr.	9	10	14	11
mit Nieren:	1	1	1	2
nach 1¼ St.	0,27	0,09	0,11	0,38
„ 2¼ „	0,15	0,11	0,11	0,37
„ 3¼ „	0,02	0,07	0,03	0,06
„ 4¼ „	0,001	0,003	0,01	0,02

Tabelle 20.

Kaninchen Nr.	9	10	14	11
mit Nieren:	1	1	1	2
nach 1 St.	0,54	0,72	0,22	0,95
" 2 "	0,29	1,26	0,53	0,85
" 3 "	0,03	0,39	0,07	0,16
" 4 "	0	0,03	0,02	0,03

Tabelle 21.

Kaninchen Nr. 11

Nieren:	2	2	2	1
nach 1 St.	0,38	0,95	1,18	0,33
" 2 "	0,37	0,85	0,94	0,05
" 3 "	0,06	0,16	0,09	0,03
" 4 "	0,02	0,03	0,01	0,02

Die Zahlen geben den Prozentgehalt des Harns an Farbstoff an; ist in Tabelle 19 und 20 beim normalen Tier (Nr. 11) fast stets m Teil sogar wesentlich) höher. Gleiches findet sich in Tabelle 21, in der 4. Reihe die Werte des Tieres zeigt, als es operiert war. übrigen zeigt Tabelle 21 auch in den ersten drei Reihen erhebliche ıwankungen.

Wenn auch nicht mit absoluter Sicherheit aus den oben erhnten Gründen auf diese Versuche zu bauen ist, scheinen sie e Chlornatriumversuche doch in der Richtung zu erızen, daß es nephrektomierten Tieren auch unmöglich t, die Farbstofflösung konzentriert auszuscheiden.

6. Versuche mit Koffein.

Der Annahme Jakobjs (24), daß es sich beim Koffeindiabetes hlehydratgemästeter Kaninchen um Nierendiabetes handle, war ıon P. F. Richter (36) entgegengetreten, der aus der mit der ykosurie auftretenden Hyperglykaemie, sowie daraus, daß zur Erıgung des Koffeindiabetes reichliche Kohlehydratzufuhr nötig ist, ıloß, daß er hepatogenen, nicht nephrogenen Ursprungs sei. Da ın hiergegen einwenden konnte, daß die Glykosurie renalen Urrungs sein und die kohlehydratreiche Leber dann sekundär ihre ykogenvorräte ausschütten und den Blutzuckerverlust überkompenıend eine Hyperglykaemie erzeugen könne, bewies U. Rose (65) ı der Hand zahlreicher Versuche, daß die Hyperglykaemie der lykosurie vorangehe. Dabei ließ er aber dahingestellt, ob der

durch das Diuretin hervorgerufene Sekretionsstrom, also die renale Wirkung des Diuretins, bedeutungslos für das Eintreten der Glykosurie sei, und neigte zu der Ansicht, daß der Sekretionsstrom den Übertritt des Blutzuckers in den Harn erleichtere.

Es war zu hoffen, durch Vergleich der Mengen und des Zuckergehalts des Harns ein- und zweinieriger Tiere die Frage nach dem Zusammenhang von Glykosurie und Polyurie zu entscheiden. Gleich die ersten zwei Versuche bestätigten diese Hoffnung. Sie wurden in der Weise angestellt, daß die Kaninchen vor dem Versuch 3,0 g Paraldehyd, um die centrale gefäßerregende Wirkung (v. Schroeder) auszuschalten, bekamen und während des Versuchs mit Dauerkatheter aufgebunden lagen. Benutzt wurde zur Injektion Coffeinum natriosalicylicum; die Harnmengen wurden durch Wägung, der Zuckergehalt mit dem Polarimeter bestimmt.

Tabelle 22.

Weibchen Nr. X, 2 Nieren; Nr. 10, eine Niere (oper. 12. Dez. 1903). Versuch am 5. Febr. 1904, beide Tiere erhalten 3,0 Paraldehyd (Magen). Dauerkatheter; Harnmenge von 10 zu 10 Minuten untersucht.

(Siehe Gruppe 1 der Tabelle 23.)

Weibchen Nr. X		Nr. 10		
Menge	Z. %	Menge	Z. %	
1,3	—	—	—	Injektion
0,7	—	—	—	
0,35	—	2,63	Tr +	
0,75	—	3,95	0,4	
1,35	Tr +	4,5	1,0	
1,35	Tr +	4,15	0,4	
1,7	0,4 %	3,75	3,2	
3,15	1,6	1,95	4,0	
4,00	2,0	4,25	4,0	
7,8	1,4	4,02	4,2	
8,2	0,8	3,93	3,4	
10,5	0,8	2,43	4,8	
7,8	0,8	2,2	5,6	
6.5	0,8	2,35	5,6	
6,1	0,8	2,2	4,8	
4,8	1,2	8,4 *	3,8	* Lage des Kath. geändert.
4,5	1,0	2,05	4,0	
4,05	0,6	1,5	2,4	
2,85	0,8	2,27		
2,4	0,8	1,57	2,0	
2,55	0,4	0,15		
2,75	Tr +	1,85		
1,9	—	1,5	Tr +	
0,42	—	0,45	Tr +	
2,42	—	—	—	
0,75	—	0	—	

Die übrigen (16) Versuche, bei denen Harnflut und Zuckerausscheidung stets in ähnlicher Kurve verlief, wie es vorstehende Tabelle zeigt, muß ich der Kürze wegen in einer Übersicht wieder geben.

Tabelle 23.

Versuch	Tier	Nieren	Dosis von Coff. natr. sal.	Diurese	Zucker in %	Futter
3	X	2	0,05 in 0,5 Wasser	stark; 10 ccm in 10′	0,8—2,0	„Winterfutter".
4	10	1		schwach; 4 in 10′	4,0—5,6	
13	21	2	0,15 in 1,5 Wasser	stk.; 6,5 in 20′	gerade +	12 stündige Karenz.
14	10	1		schw.; 3,1 in 20′	0,8—1,6	20,0 Rohrzucker + 400 Wasser in Magen (Vorabend).
12	22	2	0,15 in 1,8 Wass.	stk.; 11,4 in 10′	gerade +	423,0 Kohlrabi + Wasser.
10	„	2	0,15 in 1,5 Wass.	schw.; 3,7 in 10′	Tr +	50,0 Kohl; Hafer.
16	„	1	0,15 in 1,5 Wass.	schw.; 5,5 in 10′	Z. –	423,0 Kohlrabi + Wasser.
1	W.	2	1,0	stk.; 10,0 in 10′	0,2—0,6	„Winterfutter".
7	21	2	0,24	stk.; 6,6 in 10′	Z. —	20,0 Rohrz. + 40 Wasser.
5	11	1	0,05 in 0,5 Wass.	schw.; 5,0 in 10′	0,8—1,2	Hafer.
1	9	1	0,15	„ 4,1 in 30′	1,6	Winterfutter.
6	X	1	0,05 in 0,5 Wass.	„ 2,0 in 30′	9,6	?
5	11	1	—	„ 6,0 in 10′	1,2	40 Zucker.

Die Tabelle lehrt zweierlei: Gleiche Nahrung vorausgesetzt, liefern Kaninchen mit zwei Nieren starke Urinmengen mit niedrigem Zuckergehalt, solche mit einer Niere geringere Urinmenge mit höherem prozentualen Zuckergehalt, d. h. der Angriffspunkt der diuretischen Wirkung des Koffeins sind die Nierenzellen, die Glykosurie dagegen ist extrarenalen Ursprungs.

Zu der Zusammenstellung selbst ist noch folgendes zu bemerken: die Gruppen 1, 2, 3 sind, was Futter und Koffeinmenge anlangt, mit einander sich völlig analogen Bedingungen angestellt. Sie zeigen, daß die nephrektomierten Tiere eine Diurese haben, deren höchster Gipfel nur etwa halb so hoch ist wie der normaler Tiere (die in der Spalte „Diurese" mitgeteilte Zahl gibt die Menge des Harns wieder, die auf dem Gipfel der Diuresekurve, wie in Tabelle 22, in der Zeiteinheit entleert wurde).

Wieviel es hierbei auf die Nahrung ankommt, zeigt ein Vergleich der Versuche 10 und 12 an Kaninchen 22, wo bei Haferkost, durch die Wasserarmut der Gewebe, eine wesentlich geringere Harnflut eintrat.

Der Prozentgehalt des Zuckers im Harn ist bei den nephrektomierten Tieren mit alleiniger Ausnahme des Versuchs 16 stets hoch, entsprechend den geringeren Wassermengen, welche den Zucker bei passivem Verhalten der Nieren eliminieren.

Besonders interessant ist auch das Verhalten des Tieres X in den Versuchen 3 und 6.

Es bleibt mir noch übrig, weitere drei in obige Tabelle nicht aufgenommene Versuche mitzuteilen, die das schon von anderen Autoren ausgesprochene Urteil, daß die diuretische Wirksamkeit des Koffeins keine gleichmäßige sei, bestätigen, im übrigen aber die oben gezogenen Schlüsse in keiner Weise berühren.

Tabelle 24.

Versuch	Tier	Nieren	Koffein-Dosis	Diurese	Zucker in %	Vorbereitung
18	33	2	0,15	18 ccm in 30′	0	30,0 Rohrzucker 60,0 Wass.
19	35	2	0,3	keine	0	Ebenso.
20	34	2	0,16	keine	0,4	20,0 Rohrzucker 40,0 Wass.

P. F. Richter (36) erblickt in der Hyperglykaemie einen Faktor für das Zustandekommen der Polyurie; wenn viel harnfähige Stoffe im Körper kreisten, trete diese ein. Im Gegensatz dazu nimmt Jacobi (24) an, daß der Grund der Zuckerausscheidung in der gesteigerten Sekretion liege, eine Ansicht, die auch U. Rose (65) teilt, indem er die Polyurie als für das Zustandekommen der Glykosurie nicht gleichgültig erachtet.

Die oben mitgeteilten Versuche scheinen mit großer Bestimmtheit diese verschieden beantwortete Frage nach dem Zusammenhang zwischen Polyurie und Glykosurie zu lösen. Es besteht kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden; denn während die Höhe der Harnflut direkt von der Masse des vorhandenen Nierenparenchyms abhängt, ist die ausgeschiedene Zuckermenge unabhängig sowohl von der Wassermenge, wie von der Zahl der vorhandenen Nieren. Gleichzeitig bringen die Versuche eine Bestätigung der Ergebnisse der Arbeit Roses (a. a. O.) auf anderem Wege: Die Glykosurie beim Koffeindiabetes ist extrarenalen Ursprungs.

Es war beabsichtigt, auch hier die Untersuchungen in der Richtung fortzusetzen, ob die Einzelniere es „lernen“ könne, so große Wassermengen, wie zwei Nieren auf Koffeindosen hin durchzulassen; doch mußten sie deswegen unterbleiben, weil ich Fehlerquellen, bedingt durch den Einfluß des Sommers auf die Harnbereitung der Kaninchen, nicht ausschalten konnte.

7. Untersuchungen mit Phlorhizin.

Die Autoren, die die Funktionsprüfung der Niere mit Phlorhizin
arten, gingen von der Ansicht aus, daß der Zucker beim Phlor-
liabetes in der Niere gebildet würde. Nachdem von einzelnen
Domenicis (47), Biedl und Kolisch (38)) die nephrogene
des Phorhizindiabetes noch als fraglich hingestellt wird, er-
i es wohl gerechtfertigt, auch bei unserer Versuchsanordnung
Phlorhizin mit hereinzubeziehen; fast erscheint es merkwürdig,
nan nicht schon längst diesen Weg betrat, um zu entscheiden,
r Phlorhizindiabetes ein Nierendiabetes sei.

Die Bedingungen, die überhaupt bei Phlorhizindarreichung zur
erausscheidung führen, waren zunächst Gegenstand des Interesses.
ring hatte seine erste Mitteilung (19), daß bei Gänsen, Hunden
Kaninchen hoher Zuckergehalt auftrete, später (21) dahin ab-
lert, daß Kaninchen nicht so leicht diabetisch gemacht werden
en wie Hunde. Külz und Wright fanden (13) bei Eingabe
n Magen wie subkutan im Harn minimale Zuckermengen oder
ichts; über die Nahrung ihrer Tiere sagen diese Autoren nichts.
remer und Ad. Ritter (15) sehen in 5 Kaninchenversuchen
ubkutaner Injektion ziemlich erhebliche, bei Eingabe per os
geringe Zuckermengen im Harn; auch O. Loewi (45) empfiehlt
ibkutane Injektion.

Wir können bestätigen (s. Tabelle 25), daß die orale Einver-
ng unwirksam zu sein scheint, während bei subkutaner Gabe
en meisten Fällen das Polarimeter Anwesenheit von Zucker
gte.

Tabelle 25.

Dosierungs-		Futter	Zucker im Harn
Menge	Art		
1,5 g in 100 Wasser	Magen	Hafer	0
"	"	"	0
0,5 in 25 Wass.	Magen und subkutan	"	0
" " 25 "			
1,0—20	subkutan	"	— 0,1 %
1,0—20	"	"	1,764 g
1,0—25	"	Grünfutter	2,72 g

Nun gab ich, in der Hoffnung, durch Einführung größerer Kohle-
ıtmengen konstantere Zuckerwerte zu erhalten, von jetzt an
'orabend des Versuchs je eine Lösung von 30,0 Rohrzucker in
Wasser mit der Magensonde. Ebensowenig wie Rose (65) sah

ich bei derartig vorbereiteten Tieren durch die bloße Kohlehy mast Glykosurie eintreten. Aber auf die Phlorhizininjektion konnte ich stets ziemlich reichliche Zuckermengen finden.

Zur Erklärung der Zahlen der folgenden Tabelle möcht noch mitteilen, daß ich mich, mit Ausnahme von 4 Bestimmu nur des Polarimeters bediente, der aber unrichtige Werte desw angibt, weil das linksdrehende Phlorhizin in wenigen Stunden titativ oder nahezu quantitativ im Harn wieder erscheint (Cr und Ritter (14). Die Werte sind deswegen durch die Größ Linksdrehung unseres Präparats (Merk) korrigiert, die in Lösung von 1,0 g Phlorhizin und 5,0 g. Traubenzucker in Kaninchenharn, der mit essigsaurer Bleilösung versetzt war, im 2 dm-Rohr betrug. In vier Fällen, in denen ich die Wert Polarimeters mit jenen aus der Titration nach Fehling ver ergaben sich aus der Differenz stets Werte von etwa 0,9 g drehender Substanz.

Tabelle 26.

Die Kaninchen erhalten am Versuchstag je 1,0 Phlorhizin subkt in sehr warmer wässriger Lösung (meist 15—35 ccm, in Parallel gleich viel) und bekamen, bis auf Nr. 54, am Vorabend Rohrzuc

	1. Versuch		Operation	2. Versuch	
Kan. Nr.	am	Zucker in g	am	am	Zuck
27	9. III.	7,8	14. III. 1904	18. III.	
39	12. IV.	3,6	18. IV.	19. IV.	
33	13. IV.	2,6	18. IV.	19. IV.	
54	22. VIII.	7,4	24. VIII.	25. VIII.	
21	25. III.	3,8	29. III.	31. III.	
43	5. V.	2,8	10. V.	16. V.	

Die ersten fünf Doppelversuchezeigen uns ein, teilweis deutendes, Überwiegen der Zuckerproduktion des zweinier was wohl als Stütze der Anschauung vom ren sprung des Phlorhizindiabetes verwandt werd

Der abweichende Befund von Nr. 43 ist schwer z vielleicht fiel die Injektion gerade in eine Zeit sehr leb zuflusses in die hypertrophierende Niere. Nr. 27 wurde nach dem zweiten einem dritten Versuch unterzogen, ebensoviel Zucker wie beim zweiten ausschied. Nr. 3 28. Juli 1904, also 3 Monate nach der Nephrektomie Versuch durch, bei dem es 1,7 g Zucker ausschied

dieser eine Versuch nichts beweisen kann, so scheint sich hier das zu bestätigen, was uns die Kochsalzversuche zeigten; mit abgeschlossener Hypertrophie scheint die Einzelniere auch die Fähigkeit erhalten zu haben, größere Zuckermengen zu produzieren.

Ich fasse die Resultate der Phlorhizinversuche in folgenden Sätzen zusammen:

1. Der Phlorhizindiabetes ist renaler Natur.

2. Die Zuckerproduktion ist abhängig von der Art der Applikation (die subkutane ist der Einverleibung per os vorzuziehen) und vom Vorhandensein gewisser Kohlehydratmengen.

3. Das Phlorhizin erscheint bald nach der Einverleibung im Harn wieder.

4. Bei ausgebildeter Hypertrophie scheint die Einzelniere mehr Zucker sezernieren zu können wie sofort nach der Nephrektomie.

8. Der Einfluß der Nephrektomie auf die Schlackenausscheidung. Die kompensatorische Hypertrophie.

Wie die Ausscheidung der einzelnen Harnbestandteile nach der Nephrektomie von statten gehe, untersuchte Rosenstein (1), dessen Angaben über Harnstoffelimination R. Fleischer und F. Penzoldt (11) bestätigen konnten; letztere Autoren fanden nicht nur diese, ebenso wie Sacerdotti (66), vor und nach der Operation gleich, sondern konstatierten auch Analoges für die Phosphorsäureausfuhr, während sie die Harnmenge am Operationstage bei ihren beiden Hunden sinken, dann nach vorübergehender Erhöhung zur Norm zurückgehen sahen. Waldvogel (42) konnte in drei Fällen ebenfalls Sinken und dann excessives Steigen der Harnmenge beobachten, Perthes (63) dagegen bei 9 nephrektomierten Patienten fast stets Herabsetzung der Menge durch 2—8 Tage; doch teilt letzterer nicht mit, ob nicht die Flüssigkeitszufuhr nach der Operation beschränkt war. Daß keine Retention von Schlacken stattfinde, bewies A. von Korányi (32) auf anderen Wege: der Blutgefrierpunkt bei Kaninchen war vor und nach einseitiger Nephrektomie gleich.

In vier Versuchen, in denen ich besonders darauf achtete, konnte ich Schwankungen in der Harnausscheidung nicht konstatieren. Die Kaninchen bekamen dauernd Hafer und Wasser im Überfluß vorgesetzt.

Tabelle 27.

Kaninchen 9, männlich. 2110 g schwer; die ersten 23 Tage der Tal sind, weil ganz gleichartig verlaufend, weggelassen.

Datum	Harnmenge	NaCl in g	NaCl in %	Δ	V	
16. XII. 1903	30	0,01	0,04	— 2,80	84	
17. XII.	29	0,007	0,03	— 2,75	81,2	
18. XII.	31	0,02	0,07	— 2,53	77,5	
19. XII.	30	0,02	0,06	— 2,80	85,4	
20. XII.	29	0,01	0,04	— 2,46	72	
21. XII.	29	0,02	0,06	— 2,40	69,6	Oper
22. XII.	30	0,06	0,2	— 2,24	66	
23. XII.	35	0,04	0,13	— 2,80	98	

In diesem ausführlicher mitgeteilten Versuch zeigen sich den Repräsentanten der Chloride, das Kochsalz, vor und nach am Abend des 21. erfolgenden Nephrektomie die gleichen, s etwas höhere Werte. Das V der letzten Reihe, der Faktor Urinmenge und Δ (Strauß), der sich als Ausdruck für die Ges menge der eliminierten Moleküle als brauchbar erweist, ver sich etwa ebenso. Am gleichmäßigsten bleibt die Menge des H

Tabelle 28.

Harnmengen von Nr. 6, 10 und 30 vor und nach der Operation.

6	10	30	
—	76	—	
—	72,5	—	
—	73	—	
—	5	—	
—	29	—	
—	44	—	
40	82	—	
10	71	—	
120	100	19	
39	102	26	Operation
129	204	—	
101	88	27	
77	58	21,5	
79	125	—	
51	—	—	
31	—	—	
59	—	—	
75	—	—	

Während wir allerdings bei Nr. 30 ein Ausbleiben der H bildung, ohne nachherige Steigerung sehen, haben wir bei Nr. 6

Nr. 10 sofort am Tage nach der Operation eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Harnmenge vor uns, ohne daß überhaupt ein Sinken vorher eintrat, was mit Sicherheit deswegen gesagt werden kann, weil die Tiere dreistündlich katheterisiert wurden. Damit ging auch eine größere Schlackenmenge aus dem Körper als an den Tagen vor und nachher, worüber uns wieder V aufklärte. Die starken Schwankungen in der Tagesmenge erklären sich bei Nr. 6 dadurch, daß es ein Weibchen war, dessen Blase nur abgepreßt wurde.

Es scheinen somit die bisher als Norm angenommenen starken Schwankungen nach oben und unten sicher nicht regelmäßig zu bestehen; manchmal bleibt nach der Nephrektomie die Harnmenge auf ihrer gewöhnlichen Höhe, in anderen Fällen erfolgt nur Steigen ohne vorangehendes Sinken der Menge.

Hieran möchte ich kurz die Gewichtszahlen für eine Reihe normaler und hypertrophierter Nieren anschließen.

Tabelle 29.

Kan. Nr.	linke Niere	rechte Niere
9	5,2 g	6,2 g
14	8,1	8,1
21	7,05	12,0
22	6,3	10,5
25	8,9	12,8
29	6,0	6,7
32	7,5	8,6
35	8,6	9,9
37	5,3	7,1
39	5,1	7,6
40	7,1	13,0

Die geringste Zeitspanne zwischen Nephrektomie und Tötung waren 4 Tage (Nr. 37); die Tabelle zeigt bei allen Tieren bis auf Nr. 14 eine mehr oder weniger bedeutende Hypertrophie.

Besprechung der Ergebnisse.

Sehen wir von den Resultaten der Koffein- und Phlorhizinversuche, die schon oben erörtert wurden, ab, so verbleiben die Versuche mit Kochsalzlösungen, mit Wasser und Indigokarmin der Besprechung.

Wenn schon die Versuche, bei denen einfach Wasser eingegossen wurde und bei denen die Tiere mit einer Niere nicht so rasch wieder normal konzentrierten Harn liefern konnten wie unoperierte

Tiere, den Gedanken nahelegten, daß nicht sowohl der Wegfall der zweiten Niere, als vielmehr der Wegfall von wasserrückresorbierendem Parenchym die Schuld tragen könne, so scheinen dies, wie wir sehen werden, die jetzt zu besprechenden Versuche mit ziemlicher Sicherheit zu beweisen.

Die Untersuchungen mit konzentrierten Kochsalzlösungen ergaben uns ein Resultat, das durch die Indigokarminversuche weiter gestützt wird: Die Einzelniere ist in den ersten Wochen nach der Nephrektomie unfähig, so konzentrierte Salzlösungen auszuscheiden, wie es zwei Nieren vorher vermochten, und daneben das weitere, hier nicht näher zu beleuchtende Ergebnis, daß die Einzelniere es später wieder lernt, auch verstärkten Anforderungen gerecht zu werden.

Man wird sich nun dabei den Vorgang in folgender Weise denken müssen:

Die Glomeruli und die abscheidenden Teile der Niere überhaupt sind beim einnierigen wie beim normalen Tier im stande, eine vielleicht ½ %ige, Salzlösung in die Harnkanälchen zu entleeren. Es ist nicht einzusehen, warum sich dieses bei Tieren mit einer Niere anders verhalten sollte.

Verschieden sahen wir allerdings das Produkt der Nierenarbeit, den fertigen Harn, der konzentriert beim normalen Tier, dünner beim operierten ist. Man kann sich dies wohl nur dadurch erklären, daß beim einnierigen Tier die Hälfte der wasserrückresorbierenden Flächen fehlt, die das Vehikel stets wieder dem Körper zurückgeben.

Unterzieht man nun Kaninchen Kochsalzversuchen mit gleichzeitiger Entziehung der Wasserzufuhr, wie wir es oben taten, so wird man sich vorstellen müssen, daß die Kaninchen, um das Salz auszuschwemmen, ihr überschüssiges Körperwasser, das in den Muskeln, den „Wasserdepots" (Engels; 67), sich findet, benütze. Würden nun diese Reservoirs unbegrenzte Wassermengen bergen, so würden die Tiere mit einer Niere das Salz so rasch entfernen wie zweinierige; sie tun es ja auch, wenn wir ihnen Wasser in genügender Menge vorsetzen. Es scheint jedoch nicht ausreichend Wasser zur Verfügung zu stehen; denn wir sehen, daß sie nicht nur die Fähigkeit einzuengen verloren hatten, sondern daß sie auch länger zur Ausscheidung des Salzes brauchen.

Eine Erklärung für den Zusammenhang zu geben, der zwischen dieser Wasserarmut des Tierkörpers und der verschleppten Ausscheidung besteht, ist nur durch die Annahme möglich, daß die

Wasserarmut etwa die Salzaufnahme aus den Geweben (in denen das Salz nach Sollmanns (62) u. a. Untersuchungen so lange aufgespeichert wird, bis die Ausschwemmung erfolgt) in die Blutbahn hemmt und dadurch die Entfernung des Salzes aus dem Körper solange verzögert, bis wieder Wasser von außen dem Organismus zugeführt wird.

Da es uns unmöglich erscheint, unseren Befund mit der Annahme einer Sekretion ohne nachherige Einengung, wie es die Theorie von Bowman-Heidenhain will, in Einklang zu bringen, glauben wir uns berechtigt, unsere Befunde als eine neue Stütze der Ludwigschen Theorie, soweit sie Wasserrückresorption annimmt, betrachten zu dürfen. Sie stellen sich demnach in eine Linie mit den bekannten, neuerdings gestützten Versuchen Ribberts (8), der aus der nach Nierenmarkexcision eintretenden Harnflut schloß, daß in der Marksubstanz Rückresorption von Wasser stattfinde, ferner mit den Beobachtungen über die Wirkung der Ureterenkompression auf die Harnbildung, die Bujniewicz' (68) und A. Steyrer (46) am Krankenbett und Ribbert (73), M. Hermann (69), Huber (31), L. Lewin und H. Goldschmidt (30) im Tierexperiment auf verschiedene Art anstellten. Hier mag erwähnt werden, daß Boyd (35) und J. Rose Bradford (34) sich gegen Ribberts Excisionsversuche wandten, und daß Einwände gegen weitgehende Schlüsse aus den Folgen der pathologischen Veränderungen nachahmenden Ureterenkompression wohl berechtigt scheinen.

Das von uns beigebrachte neue Argument für die Rückresorption von Wasser in der Niere scheint uns besonders deswegen bemerkenswert, weil es auf anderer Versuchsanordnung als alle anderen bisher in dieser Richtung geführten Beweise beruht.

Zusammenfassung.

Im ganzen wurden 54 Kaninchen nephrektomiert und an ihnen etwa 130 Versuche und fortlaufende Urinbestimmungen angestellt. Kurz zusammengefaßt lauten die Ergebnisse der Untersuchungen:

1. Einseitig nephrektomierte Tiere scheiden konzentrierte, per os gegebene Chlornatriumlösungen ebenso rasch wie normale Tiere aus, wenn man ihnen die Wasserzufuhr nicht beschränkt.

2. Geschieht letzteres, so scheiden sie das Salz weniger konzentriert aus wie normale Tiere, und brauchen längere Zeit zur Ausscheidung. Die Tatsache, daß sie nicht stärker konzentrieren können, spricht mit großer Wahrscheinlich-

keit dafür, daß in der Niere Rückresorption von Wasse stattfindet.

3. Wenn die kompensatorische Hypertrophie abgeschlossen ist, hat es die Einzelniere gelernt, auch erhöhten Anforderungen gerecht zu werden: sie eliminier das Kochsalz im gleichen Typus, wie es vorher die zwei Niere taten.

4. Bei den „Urinverdünnungsversuchen" mit Einführung vo Brunnenwasser in den Magen brauchen Tiere mit einer Niere länge dazu, wieder normal konzentrierten Urin zu secernieren.

5. Die Einzelniere ist nicht fähig, große intravenös eingeführt isotonische Kochsalzlösungen so rasch zu entfernen, wie zwei Nieren.

6. Indigokarminlösungen werden ebenfalls nicht so konzentrie wie von normalen Tieren ausgeschieden.

7. Tiere mit einer Niere produzieren viel weniger Zucker auf Phlorhizininjektion, wie Tiere mit zwei Nieren; die Versuche bilden somit eine neue Stütze der Anschauung, daß beim Phlorhizindiabetes die Niere die Bildungsstätte des Zuckers sei.

8. Auch hier scheint ein „Erlernen" der Zuckerproduktion bei fortschreitender Hypertrophie stattzufinden.

9. Beim Koffeïndiabetes besteht kein Zusammenhang zwischen Polyurie und Glykosurie. Die Diurese entsteht durch Einwirkung des Koffeïns auf die Nierenzellen; der Angriffsort für die Zuckerausschwemmung liegt außerhalb der Niere.

10. Nach der Nephrektomie tritt in einer Reihe von Fällen erhebliche Harnflut ohne vorherige Verminderung auf.

Literatur.

1) Rosenstein, Virchows Archiv. Bd. LIII. S. 141.
2) L. Perl, Virchows Archiv. Bd LVI.
3) Falck, Virchows Archiv. Bd. LVI.
4) Gudden, Virchows Archiv. Bd. LXVI. S. 55.
5) Wagners Handwörterbuch der Physiologie. 1844.
6) C. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1861.
7) Lorenz, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. X. S. 545.
8) Ribbert, Virchows Archiv. Bd. LXXXVIII. S. 11 und Bd. XCIII. S. 169.
9) G. Simon, Chirurgie der Nieren. 1871 und 1876.
10) Ad. Schmidt, Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. XLVIII. S. 31.

R. Fleischer und F. Penzoldt, Sitzber. der physikalisch-medizinischen Societät zu Erlangen. 19. Juni 1882.
C. Th. Eckardt, Virchows Archiv, Bd. CXIV. S. 217.
Grawitz und Israel, Virchows Archiv. Bd. LXXVII. S. 315.
E. Külz und A. E. Wright, Zeitschr. f. Biologie. 1890. S. 181.
M. Cremer und A. Ritter, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIX. S. 256.
Dieselben. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXVIII. S. 459.
Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. S. 85.
G. Levi, Centralbl. f. allg. Path. u. path. An. Bd. VI. S. 469.
Droser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm 1892. S. 303.
v. Mering, Kongreß f. inn. Medizin. Verhdlg. 1886. S. 185 und 1887. S. 349.
Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1888. S. 405.
Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. S. 431.
C. Jakobi und v. Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX.
C. Jakobi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. Heft 2 und 3.
v. Mering, Dubois Reymonds Archiv. 1894.
Schabad, Zeitschr. f. klin. Med. 1894.
Harry C. Jones, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XI. S. 110.
W. v. Sobiwanski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1895. S. 144.
Biedl, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 1078.
Lewin und Goldschmidt, Arch f. exp Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. S. 60.
Ad. Hüber, Arch. d. Physiologie VIII ref. C. f. i. M. 1896
A. v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIII und XXXIV. S. 1.
R. Heinz, Virchows Archiv. Bd. CXXII. S. 100.
J. Rose Bradford, The journ. of Physiol. XXIII. S. 76, 419.
Boys, The journal of phys. XXVIII. S. 76.
P. F. Richter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXV. S. 463.
Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 840.
Biedl und Kolisch, Kongr. f. inn. Med. 1900. S. 703.
Fiori, Policlinico 1901, ref. Centr. f. inn. Med. 1901.
Waldvogel, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVI. S. 56.
v. Korányi, Berl. klin Wochenschr. 1901. 16.
Waldvogel, Deutsche med. Wochenschr. 1900. 46.
agnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLIV. S. 68.
endix, Dissert. Freiburg 1898.
Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVII. S. 48 und Bd. XLVIII. S. 481.
eyrer, Beiträge z. chem. Phys. u. Path. Bd. II.
Domenicis, Zentralbl. f. inn. Med. 1902. S. 1143.
ck und Hoffmann, Arch. f Anat u. Phys. 1871. S. 550.
Bunge, Zeitschr. f. Biol. 1873. Heft 1. 104.
nz Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 247.
ewith, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 1.
iz Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. S. 395.
elbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. S. 1.
mbeck, Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. S. 68.
bieranski, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXXV. S. 144.
er, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLI. S. 74.
ake und K. Spiro, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. II, 4. S. 149.

58) G. Galeotti und G. Villa Santa, Zieglers Beiträge zur path. An. Bd. XXXI. H. 1. S. 121.
59) F. Strauß. Münchener med. Wochenschr. 1902. S. 1217.
60) v. Koziczkowsky, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. S. 287.
61) Völcker und Joseph, Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 48.
62) Sollmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVI S. 1.
63) Perthes, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. XLII. S. 201.
64) Kövesi und Roth-Schulz, Berl klin. Wochenschr. 1904. Nr. 24—26.
65) U. Rose, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd L.
66) Sacerdotti, Virchows Archiv. Bd CXLVI. 2. S. 267.
67) Engels, Arch. f. exp. Path. u Pharm. Bd. LI.
68) Bujniewicz, K., Le physiologiste russe cit. n. Spiro u. Vogt, Physiologie der Harnabsonderung (Ergebnisse). 1902.
69) M. Hermann, Wiener Sitzber. der kaiserl. Akademie. 1859.
70) P. F. Richter und Róth, Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 657.
71) E. Külz, Beiträge z. Anat. u. Phys. v. C. Eckhardt Bd. VI. 1872.
72) v. Illyés und Kövesi, Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 15.
73) Ribbert, 66. Versammlung d. Naturforscher und Ärzte ref. Centralbl. f. allg. Path. V. S. 851.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Über den Lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustande und bei der fettigen Degeneration.

Von

Dr. V. Rubow.

I. Untersuchungen des Herzens.

Seit Krehls (1)[1]) bekannter Arbeit über die fettige Degeneration des Herzmuskels ist — meines Wissens wenigstens — keine Arbeit erschienen, die auf Grundlage systematischer und zielbewußter Untersuchungen wirklich neue Aufschlüsse über das Verhalten des Fettes in diesem Organe in normalem und in pathologischem Zustande gebracht hat. Mehrere Forscher — wie Lindemann (2), Rosenfeld (3), Leich und Winkler (4) u. a. m. — haben allerdings quantitative Fettbestimmungen an normalen und fettig degenerierten Herzen unternommen und diese Bestimmungen mit Untersuchungen der Jodzahlen der Verseifungszahlen und der Säurezahlen des Fettes kombiniert; wegen der Art und Weise, wie diese Arbeiten angelegt waren, vermochten sie aber keine neuen und unanfechtbaren Aufschlüsse an den Tag zu bringen. Im Gegenteil, man wird finden, daß Lindemanns Arbeit in anscheinend unlösbarem Widerspruch mit derjenigen Rosenfelds steht.

Schon jetzt aber — kaum 10 Jahre nach dem Erscheinen — ist Krehls große und sorgfältige Arbeit gewissermaßen veraltet, was besonders von einem einzelnen Umstande herrührt, den Krehl zu damaligem Zeitpunkte nicht in einwandsfreier Weise beherrschen konnte — nämlich von seiner Technik bei den quantitativen Fettbestimmungen.

1) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Bekanntlich hat gerade während der letzten 10 Jahre eine durchgreifende Umwälzung und Entwicklung auf dem Gebiete der quantitativen Fettbestimmung stattgefunden, besonders herbeigeführt durch Untersuchungen im physiologischen Laboratorium zu Bonn von Pflüger, Argutinsky und Dormeyer (5), die nachwiesen, daß die einfache Ätherextraktion — eben die von Krehl angewandte Methode — zu Bestimmungen des quantitativen Fettgehalts tierischer Organe nicht genügend ist.

Krehl hat das Verdienst, daß er durch seine Untersuchungen über den Herzmuskel — wie Heffter (6) durch seine Untersuchungen über die Leber — außer den Fettbestimmungen zugleich auch den Lecithingehalt berücksichtigte; diesen scheinen die meisten späteren Untersucher, die mit quantitativ mehr befriedigenden Methoden arbeiteten, indes durchaus übersehen zu haben. So hat Rosenfeld bei seinen zahlreichen Untersuchungen über den Fettgehalt der Leber, der Nieren und des Herzmuskels in normalem und in pathologischem Zustande das Lecithin dieser Organe durchaus nicht berücksichtigt, obschon dasselbe notwendigerweise in dem in Äther oder in Petroläther löslichen Auszug gänzlich oder zum Teil zu finden sein mußte, den er ohne weiteres als Fett betrachtet. Es leuchtet ein, daß eine solche Unterlassung den Wert seiner quantitativen sowohl als seiner qualitativen Untersuchungen in hohem Grade beeinträchtigen muß, denn aus den von Krehl und von Heffter angestellten Untersuchungen geht hervor, daß die Hälfte und noch mehr des Ätherextrakts aus normalen Herzen und Lebern in Lecithin bestehen kann, und zugleich deuten die Untersuchungen dieser Forscher darauf hin, daß die Schwankungen des Lecithingehalts unter pathologischen Verhältnissen nicht parallel mit den Schwankungen des Fettgehalts verlaufen. Will man durch seine Untersuchungen mit nur einigermaßen annähernder Genauigkeit Schwankungen des Fettgehalts eines Organes nachweisen, so muß man daher notwendigerweise zwischen dem Fette und dem Lecithin des Ätherextrakt sondern.

Aus den obengenannten Arbeiten von Krehl und Heffter geht ferner hervor, daß man bei der Schätzung einer Fettextraktionsmethode, die man auf menschliche und tierische Präparate anzuwenden wünscht, zu erwägen hat, wie dieselbe sich zum Lecithingehalt der Organe verhält, denn nur durch quantitative Gewinnung auch des Lecithins kann man darüber ins Reine kommen, in welcher Be-

ziehung dieses zu Schwankungen des Fettgehalts steht. — In einer Arbeit von Glikin (7), einer der jüngsten über quantitative Fettbestimmung, wurde nachgewiesen, daß unter allen untersuchten Methoden die einfache Ätherextraktion am wenigsten Lecithin aus den Präparaten auszieht. Das durchweg schlechte Resultat der einfachen Ätherextraktion bei Gewinnung des gesamten Gehalts eines Organs an fettiger Substanz beruht also zum Teil auf mangelhafter Extraktion des Lecithins. Da nun das Lecithin als wesentlichen Bestandteil Fettsäuren enthält, und da diese Säuren von Einfluß werden können unter Umständen, wo man die Schwankungen des Fettgehalts eines Organs unter variierenden Bedingungen zu bestimmen wünscht, so leuchtet es ein, daß diejenige Extraktionsmethode vorzuziehen ist, die nicht nur auf befriedigende Weise das Fett, sondern zugleich auch vollständig oder sozusagen vollständig das Lecithin auszieht.

Stellt man sich nun die Aufgabe, den Gehalt sowohl an Fett als an Lecithin eines Organs zu bestimmen, so muß man sich erst klar machen, welche der verschiedenen Fettextraktionsmethoden zu einer solchen Untersuchung anwendbar ist. Die Pflüger-Dormeyersche Methode mit peptischer Verdauung der Präparate vor der Ätherextraktion und die Rosenfeldsche Methode, die auf Extraktion mittelst siedenden Alkohol-Chloroforms beruht, wird man wohl zunächst ins Auge fassen, erstere wegen der anscheinend so rationellen Idee (Freimachen des Fettes durch Zersetzung der anderen Bestandteile des Organs), von der sie ausgeht, letztere wegen ihrer vorzüglichen quantitativen Resultate und ihrer bequemen Technik.

Die Pflüger-Dormeyersche Methode kommt im ganzen nicht viel zur Anwendung, vermutlich weil sie eine weit kompliciertere Ausführung erfordert, als die anderen Methoden. Es ist nun aber auch fraglich, ob die quantitativen Ergebnisse dieser Methode so gut sind, daß sie deren beschwerlichere Technik aufwiegen, und ob sie überhaupt bei Untersuchungen anwendbar ist, wo man eine möglichst quantitative Gewinnung des Lecithins erstrebt. Wie verhält sich nämlich das Lecithin bei der Verdauung?

Bei typischer Verdauung wird das Lecithin nach Hoppe-Seyler (8) gespalten; durch Pepsin-Salzsäure wird es nach Bokay (9) langsam gespalten, ebenfalls wird es durch verdünnte Säure gespalten (Hoppe-Seyler, Gilson [10]). Selbst wenn diese Spaltung bei der Pflüger-Dormeyerschen Methode nur langsam und in geringem Umfang vor sich geht, gibt es doch einen anderen Um-

stand, der hier für die Extraktion des Lecithins von entscheidender Bedeutung wird, nämlich dessen Verhalten beim Vorhandensein von Wasser. Thudichum (11), der dem Studium des Lecithins und der lecithinartigen Verbindungen (der Phosphatide) große Arbeit gewidmet hat, macht auf das sonderbare Verhalten dieser Stoffe gegen Wasser aufmerksam. Im Gegensatze zum Fette nehmen sie gierig Wasser in sich auf, und nach Aufnahme einer gewissen Menge quellen sie auf und bilden ein Colloid. In dieser Form sind sogar diejenigen Phosphatide, die in trockenem Zustande in Äther leicht löslich sind, hierin durchaus unlöslich, und ganz im allgemeinen gilt nach Thudichum die Regel, daß sich aus feuchten Mischungen mittelst Äthers kein Phosphatid ausziehen läßt. Die erste Ätherextraktion nach der Dormeyerschen Methode zieht, wie später gezeigt wird, nur einen kleineren Teil des Lecithins aus; durch die Verdauung wird der übriggebliebene Teil — sofern er nicht gespalten wird — in colloiden Zustand gebracht, mithin einer Ätherextraktion schwer zugänglich. Allerdings wird bei der Dormeyerschen Methode die Verdauungsflüssigkeit filtriert und der getrocknete Filter für sich extrahiert, weshalb anzunehmen ist, daß der auf dem Filter zurückbleibende Teil des Lecithins vollständig ausgezogen wird. Derjenige Teil des Lecithins, der wirklich in der Verdauungsflüssigkeit gelöst worden ist, wird dagegen ganz gewiß nicht durch das in der Pflüger-Dormeyerschen Methode empfohlene vier- bis sechsmalige vorsichtige Schütteln in Äther gewonnen.

Diese Verhältnisse erklären wahrscheinlich, weshalb die praktischen Resultate der Dormeyerschen Methode nicht so gut sind, wie man von Anfang an erwartete, und daß andere Methoden eine weit größere Ausbeute geben. Das Defizit bei Anwendung der Dormeyerschen Methode auf gewisse Substrate (z. B. auf Blut, aus welchem Bönniger (12) mittelst einfacher Alkoholbehandlung ein weit beträchtlicheres, in Äther lösliches Extrakt gewann als Engelmann (13), mittelst der — von Nerking modifizierten — Dormeyerschen Methode) ist ein so großes, daß es sich wohl kaum anders als durch die Annahme erklären läßt, daß gewisse, sonst in Äther lösliche Verbindungen sich auch nach der Verdauung der betreffenden Substrate nicht ausziehen lassen. Bei Untersuchungen an Ochsenherzen erzielte Rosenfeld mittelst siedenden Alkohol-Chloroforms ein in Äther lösliches Extrakt, welches das nach der Dormeyerschen Methode gewonnene um 19—42 Proz. überstieg, und ein Vergleich der letzteren mit einer kalten Alkohol-Chloroformbehandlung ergab mir an einem Ochsenherzen folgendes Resultat:

	Alkohol-Chloroform	Dormeyer
In Äther lösliches Extrakt in Proz.	13,1	11,5
	12,7	11,2.

Die Dormeyersche Methode liefert also durchweg ein schlechtes quantitatives Ergebnis, und nach einer jüngst erschienenen Arbeit von Voltz (14) über die Fettextraktion enthält das nach dieser Methode gewonnene Extrakt verhältnismäßig bedeutende Mengen stickstoffhaltiger Beimischungen.

Die Rosenfeldsche Extraktion gibt größere quantitative Ausbeute als irgend eine andere Methode; wenn ich dennoch nicht wagte, dieselbe bei den folgenden Untersuchungen anzuwenden, so hat das seinen Grund teils darin, daß die von Rosenfeld benutzte Vorbehandlung der Präparate (langes Trocknen auf dem Wasserbade und im Wärmeschranke) kaum ratsam ist, wo es darauf ankommt, das Lecithin zu gewinnen, und teils darin, daß sowohl Glikins Untersuchungen als meine eigenen zeigten, daß die Rosenfeldsche Methode einen verhältnismäßig starken Gehalt an stickstoffhaltigen Beimischungen der Extrakte gab.

Der Anlaß zu den neueren Untersuchungen über Fettextraktion war, wie gesagt, Pflüger-Dormeyers Nachweis der höchst unvollkommenen Fettextraktion, die man durch einfache Ätherextraktion getrockneter und pulverisierter Organe erzielt; worauf aber die sonderbare Erscheinung beruht, daß der Äther, der ein so vorzügliches Lösungsmittel für fettige Substanzen ist, diese Substanzen nicht einmal annähernd vollständig aus tierischen Organen auszuziehen vermag, wurde bisher nicht aufgeklärt. Bogdanow (15) nimmt an, das schwer ausziehbare Fett entstamme dem Muskelplasma, während das leichter ausgezogene vom Bindegewebe herrühre, und Nerking (16) glaubt, das durch reine Ätherbehandlung nicht ausgezogene Fett sei chemisch an die Albuminstoffe gebunden. Fühlt man sich durch eine solche Hypothese aber nicht befriedigt und will dagegen die Sache genauer untersuchen, so geschieht dies wohl am besten durch vergleichende Untersuchung der mittelst einfacher Ätherextraktion gewonnenen Extrakte mit denen, die mittelst einer quantitativ mehr befriedigenden Methode erhalten wurden, und die Untersuchung, die sich hier zunächst darbietet, ist wohl die Bestimmung der Lecithinmenge der betreffenden Extrakte.

Eine solche Untersuchung der in Äther löslichen Extrakte, die teils durch 48stündige einfache Ätherextraktion und teils durch 2stündige Behandlung mit auf 45—50° erwärmtem absolutem

Alkohol und darauf folgende 48stündige Ätherextraktion gewonnen wurden, lieferte folgendes Resultat:

			g getrocknete Substans extrahiert	% Ätherextr.	% Fett	% Lecithin
Hundeherz	7	Einfache Ätherextr.	4,05	6,92	3,37	3,55
		Alk.-Äther	4,21	10,85	3,31	7,54
Schafherz	2	Einfache Ätherextr.	2,11	11,09	7,55	4,54
		Alk.-Äther	4,16	17,62	9,60	8,02

Die Alkoholbehandlung geschah so, daß das getrocknete Material — von einer Filtrierpapierpatrone umschlossen — unmittelbar vor der Ätherextraktion 2 Stunden lang mit absolutem Alkohol von der Temperatur 45—50° behandelt wurde. Eine Alkoholbehandlung in dieser schonenden Form verbessert das Ergebnis der Extraktion also sehr bedeutend, und zwar namentlich dadurch, daß das Lecithin weit vollständiger ausgezogen wird. Der Äther — allein zur Anwendung kommend — versagte als Extraktionsmittel, besonders weil er das Lecithin so unvollständig auszieht.

Ist man erst darüber im Reinen, daß eine Alkoholbehandlung überall notwendig ist, wo es darauf ankommt, sowohl den Fett- als den Lecithingehalt aus tierischen Organen zu gewinnen, so spielt es wohl keine große Rolle, ob man zur darauf folgenden Extraktion Äther, Chloroform oder möglicherweise Petroläther benutzt, denn eine Alkoholbehandlung unmittelbar vor der Extraktion macht das mehr oder weniger fest gebundene Fett-Lecithin in Äther oder Chloroform löslich, dies geschehe nun dadurch, daß das Fett-Lecithin aus anderen Verbindungen herausgerissen wird, oder dadurch, daß das Lecithin von fest gebundenem Wasser befreit wird.

Bei den folgenden Untersuchungen kam nun diese Vorbehandlung und Extraktionsmethode zur Anwendung: Die benutzten Organe — Herzen, Muskeln und Nieren — wurden unmittelbar nach dem Tode oder wenige Stunden später herausgenommen; mit Schere und Pinzette wurden sie sorgfältig von allem makroskopisch sichtbaren Fette befreit (die Arterien und der rechte Ventrikel der Herzen wurden entfernt und das Pericardium vollständig abgeschält). Darauf wurden die Organe in kleine Stückchen geschnitten, die — auf flachen Schalen ausgebreitet — bei Zimmertemperatur in einem ge-

schwind wechselnden Luftstrom[1]) an der Luft getrocknet wurden. Hierdurch verloren sie im Laufe von 24 Stunden ca. 70 Proz. ihres Gewichts. Nun ließen sich die Organe in einer kleinen Handmühle pulverisieren, worauf sie im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurden, was in ca. 48 Stunden gelang. Darauf behandelte man eine abgewägte Menge in einer Filtrierpapierpatrone 2 Stunden lang mit absolutem Alkohohl bei 45—50° und extrahierte dann 48 Stunden hindurch mit Äther in einem modificierten, mit Glasschliffen versehenen Soxhletschen Apparate. Das gesamte Alkohol-Ätherextrakt wird in einem trockenen Luftstrom bei 45—50° bis zur Trockenheit eingedampft, darauf mit reinem, wasserfreiem Äther ausgezogen und filtriert; das Filtrat dampft man wieder in einem Luftstrom bei 45—50° bis zur Trockenheit ein und trocknet es darauf im Exsiccator. Das solchergestalt erzeugte Produkt wird in den Analysen als „Ätherextrakt" bezeichnet.

Um beurteilen zu können, wie vollständig die mittelst der beschriebenen Methode bewerkstelligte Extraktion war, untersuchte ich durch verschiedene Analysen teils, welchen Ertrag eine Wiederholung des ganzen Prozesses gab, teils, welchen Ertrag man durch peptische Verdauung und darauf folgende Atherextraktion der ausgezogenen Substanz erzielte.

	1. Behandlung % in Äther lösl. Extr.	2. Behandlung % in Äther lösl. Extr.
Hundeherz 2 (angewandt 4,58 g)	11,8	0,53
Hundeherz 4 (angewandt 4,47 g)	11,4	0,63
Hundeherz 5 (angewandt 8,28 g).	10,7	0,85

	Alkohol-Äther % in Äther lösl. Extr.	Nachfolgende Dormeyersche Behandl. % in Äther lösl. Extr.
Hundeherz 1 (angewandt 4,56 g)	12,3	1,18
Hundeherz 3 (angewandt 4,82 g)	13,5	0,69
Hundeniere (angewandt 6,06 g).	13,1	1,03

1) Der Luftstrom wurde mittels eines kleinen mit Flügeln versehenen Wassermotors erzeugt. Bei späteren Arbeiten benutzte man im hiesigen Laboratorium einen durch einen kleinen elektrischen Ventilator hervorgebrachten Luftstrom. Mittels dieser Methode gelingt es im Laufe kurzer Zeit, große Mengen tierischer Organe an der Luft zu trocknen. Vor kurzem hat Faust (Bd. LI, S. 248 dieses Archivs) eine ähnliche Methode zum Eindampfen großer Flüssigkeitsmengen bei niedriger Temperatur angegeben.

Anscheinend gewinnt man also durch nachfolgende Verdauung und Ätherextraktion ca. 1 Proz. Fett-Lecithin, d. h. etwa 10 Proz. der gesamten Fett-Lecithinmenge; dieses nach Verdauung gewonnene Extrakt ist aber, wie oben bemerkt, wohl kaum als reines Fett-Lecithin zu betrachten.

Ein Vergleich dieser Alkohol-Äthermethode mit der Rosenfeldschen Methode ergab folgendes:

		% in Äther lösl. Extr.	% N des in Äther lösl. Extr.
Hundeherz 9	Alkohol-Äther	14,6	1,49
	Rosenfeld	15,3	2,16
Hundeherz 19	Alkohol-Äther	13,3	1,77
	Rosenfeld	14,2	2,57.

Die Rosenfeldsche Methode lieferte mithin ein etwas größeres Extrakt als die Alkohol-Ätherbehandlung; wenn ich trotzdem bei meinen Versuchen letztere Methode beibehielt, so geschah das teil weil die Rosenfeldsche Methode wegen ihrer wenig schonenden Vorbehandlung und der länger dauernden Erwärmung der Präparate bis auf den Siedepunkt des Alkohols und Chloroforms nicht als erfolgreich zu betrachten ist, wenn man aus den Organen nicht nur das Fett auszuziehen, sondern auch das Lecithin in ungespaltenem Zustande zu gewinnen wünscht, teils weil man bei der Rosenfeldschen Methode, wie bereits erwähnt und wie aus den angeführten Analysen hervorgeht, eine verhältnismäßig starke Beimischung von Stoffen mit großem Stickstoffgehalt bekommt.

Die Lecithinbestimmungen wurden so unternommen, daß man den Phosphorgehalt der Extrakte bestimmte, indem man den Phosphorgehalt des Lecithins auf 3,8 Proz. ansetzte. Ob dieses Prozent das richtige ist, läßt sich freilich nicht entscheiden behaupten, bis jetzt gibt es aber wohl keine andere Art und Weise, das Lecithin quantitativ zu bestimmen.

Zahlreiche Versuche, das Lecithin mit wasserfreiem Aceton quantitativ aus den in Äther oder Chloroform gelösten Extrakten auszufällen, mißlangen, indem die erschienenen Bodensätze nur 60 bis 90 Proz. des nach dem Phosphorgehalt berechneten Lecithingehalts des Extraktes betrugen. Der übrige Teil der phosphorhaltigen Stoffe, der nach Zusatz von Aceton in Überschuß gelöst verblieb, gab — nach Verseifung mit einer alkoholischen Barytlösung und Zusatz von Platinchlorid — einen Bodensatz von Cholinplatinchlorid. Zu den Phosphoranalysen wurde die von A. Neumann (17) angegebene Methode benutzt.

seiner oben erwähnten Arbeit fand Krehl im normalen enherzen einen Lecithingehalt von 4,2—4,6 Proz. der Trocken-z, 33—50 Proz. des gesamten Ätherextrakts entsprechend. Zahlen repräsentieren doch wohl nur einen minimalen Wert, e bereits gesagt, bei der von Krehl angewandten Methode lles Lecithin gewonnen wird. In pathologischen Herzen konnte keine regelmäßigen Schwankungen des Lecithingehalts nach-, besonders fand er keine bestimmte Relation zwischen dem ıd dem Lecithin in fettig entarteten Herzen. Dieser negative kann indes möglicherweise eben von Krehls unvollstän-ecithinextraktion herrühren. Krehls Untersuchungen haben ge also nicht gelöst, ebensowenig wie spätere Untersuchungen thanasiu (18), dessen Methode zur Lecithingewinnung eben-icht genügt. Eine bessere Methode benutzte Hefftter bei Untersuchungen über das Fett und das Lecithin der Leber, er vor der Ätherextraktion eine Alkoholbehandlung anwandte; eine Reihe von Untersuchungen fand er, daß bei Phosphor-ung gleichzeitig mit der Zunahme des Fettgehalts der Leber bnahme des Lecithingehalts stattfand, während bei Inanition die Fett- als die Lecithinmenge beträchtlich abnahm.

ie neueren Untersuchungen über die fettige Degeneration neigen st alle der Ansicht zu, daß die Fettanhäufung in den fettig ten Zellen von einer Ablagerung von außen herrühre, indem ie Hypothese einer albuminogenen Fettbildung immer mehr , besonders wohl seit Pflügers bekannten Arbeiten hierüber; Untersuchungen von Krehl und Hefftter nun aber zeigen, ehrere Organe (Herz und Leber) in dem Protoplasma der Zellen ziemlich bedeutende Mengen eines fettsäurehaltigen Stoffes cithin enthalten, so kann man nicht den Schluß ziehen, daß ttablagerung bei fettiger Degeneration, wenn sie nicht albu-n ist, notwendigerweise exogen sein müsse. Es gebricht in Grade an Aufschlüssen darüber, wie der fettsäurehaltige Teil otoplasmas sich bei der fettigen Degeneration verhält, oder mehr ert, wie das Lecithin sich bei der fettigen Degeneration verhält. ei Untersuchungen hierüber ist es natürlich notwendig, mit en zu arbeiten, die normal nicht nur einen konstanten Leci-halt, sondern auch einen nahezu konstanten Fettgehalt haben, ur an solchen kann man erwarten, die Schwankungen des ecithingehalts unter verschiedenen Bedingungen mit genügen-cherheit bestimmen zu können. Die Leber, die so häufig zu uchungen über die fettige Degeneration angewandt wird, zu

diesen Untersuchungen zu benutzen, hielt ich nicht für ratsam, da ihr Fettgehalt bekanntlich dem Ernährungszustande des Individuums gemäß starke Schwankungen erleidet und von der aufgenommenen Nahrung schnell beeinflußt wird. Aus den oben genannten Untersuchungen von Krehl und Rosenfeld an Menschenherzen geht hervor, daß der Fettgehalt des Menschenherzens schon unter normalen Verhältnissen sich sehr schwankend erweisen kann, selbst wenn die Bestimmungen nach derselben Methode und von demselben Untersucher ausgeführt werden, weshalb auch dieses Organ sich nicht zu vergleichenden Untersuchungen eignet.

Bei einigen Untersuchungen über den Fettgehalt des normalen Kaninchenherzens erwiesen sich ebenfalls bedeutende individuelle Schwankungen dieses Gehalts trotz sorgfältiger Entfernung alles sichtbaren, interstitiellen Fettes.

	Totales Ätherextrakt aus dem Myocardium	
Kaninchen 1	10,6 Proz.	auf die Trockensubstanz berechnet.
" 2	15,15 "	
" 3	17,3 "	
" 4	13,2 "	
" 5	12,3 "	

Durch Phosphorvergiftung einer Reihe Kaninchen gelang es in 2 Fällen, den Fettgehalt des Myocardiums bis über die obere Grenze für normale Tiere hinaufzutreiben — nämlich bis auf 18,2 und 24,7 Proz.; es leuchtet aber ein, daß man bei so weiten Grenzen für normale Kaninchenherzen nicht hoffen darf, an pathologischen reine und unanfechtbare Ergebnisse zu erhalten.

Die Versuche wurden deshalb mit Herzen von mittelgroßen Hunden fortgesetzt, die ein bedeutend größeres Material liefern als die kleinen Kaninchenherzen, weshalb sie sich gründlicher vom interstitiellen Fette reinigen lassen, das sich immer um die größeren Gefäße findet, ohne darum zu wenig Stoff zur Fettextraktion zu geben.

Die Fett-Lecithinbestimmungen an neun normalen Hundeherzen ergaben folgendes Resultat:

	Angewandte Trockensubstanz	Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgeh. in cg	Lecithin in %	Fett in %
Herz 1	4,56 g	12,3	0,560	1,310	7,55	4,71
" 2	4,58 "	11,8	0,539	1,383	7,94	3,83
" 3	4,82 "	13,5	0,652	1,469	8,02	5,51
" 4	4,47 "	11,4	0,510	1,422	8,37	3,03
" 5	8,28 "	10,7	0,882	2,221	7,05	3,60
" 6	4,14 "	12,8	0,528	1,381	8,80	3,99
" 7	4,21 "	10,9	0,457	1,207	7,54	3,31
" 8	4,25 "	12,1	0,516	1,350	8,36	3,79
" 9	3,08 "	14,6	0,449	0,991	8,46	6,12

Aus Vorstehendem geht hervor, daß das Lecithin, nn man es auf übliche Weise in dem in Äther löslichen trakt nach dem Phosphorprozente 3,8 bestimmt, 60 bis Proz. des Extraktes aus den Herzen beträgt, das ge- hnlich als der Fettgehalt der letzteren gerechnet wird.

Wenn bei Krehls Untersuchungen über normale Menschenherzen r ca. 33 Proz. des Ätherextrakts aus Lecithin bestanden, so beruht s wohl kaum auf einer Verschiedenheit des Menschenherzens vom ndeherzen, sondern wahrscheinlich, wie oben gezeigt, darauf, daß s Lecithin nach Krehls Methode nur höchst unvollständig aus- zogen wird, während die hier angewandte Methode besonders auf Gewinnung dieses Stoffes berechnet ist.

Der Lecithingehalt des normalen Herzmuskels ist mithin bedeu- d größer als bisher angenommen; statt Krehls Zahlen, 4,2 bis Proz., muß man ca. 8 Proz. setzen.

Ein wesentlicher Teil des analytisch gefundenen Fettes ist als n makroskopisch unsichtbarem interstitiellem Fette herrührend zu trachten, und man kann daher aus obigen Zahlen schließen, daß r fettsäurehaltige Teil des Protoplasmas wesentlich aus Lecithin steht.

Ob dieser hohe Lecithingehalt nun dem Myocardium spezifisch er allen kontraktilen Organen eigentümlich ist, könnte man durch nen Vergleich des Lecithingehalts des Herzmuskels mit dem der ergestreiften Muskeln zu erfahren suchen. Lecithin wurde in quer- streiften Muskeln von Catharine Schipiloff und A. Dani- wski (19) und von Dormeyer (5) nachgewiesen, nur von Weyl d Zeitler (20) ist es aber, annähernd wenigstens, quantitativ be- mmt worden. In frischen Kaninchenmuskeln fanden Weyl und itler einen Lecithingehalt von 0,65—0,82 Proz., d. h. von 3 bis Proz. der Trockensubstanz. Der Lecithingehalt des Kaninchen- zens ist aber nicht bestimmt worden, und wenn ein Vergleich des rzmuskels mit den quergestreiften Muskeln Wert haben soll, muß selbstverständlich an derselben Tierart und am liebsten an dem- den Individuum ausgeführt worden sein.

Es wurden deswegen vergleichende Untersuchungen an 4 Hun- n angestellt und zugleich, um zu konstatieren, daß die gefundenen sultate nicht nur für Carnivoren giltig sind, an 2 Lämmern (siehe stehende Tabelle).

Das Resultat dieser Untersuchung wurde somit der Nachweis ner entschiedenen Differenz zwischen dem Lecithingehalte des rocardiums und dem der quergestreiften Muskeln. Die Herzmus-

keln enthielten im Vergleich mit den anderen Muskeln ein bedeutendes Plus des Lecithins. Die Lämmerherzen zeigten fast denselben Lecithingehalt wie die Hundeherzen, enthielten aber weit mehr Fett. Der Lecithingehalt der Hundemuskeln war ziemlich konstant, d Fettgehalt dagegen zeigte starke Schwankungen. Die beiden erst der untersuchten Hundemuskeln, die sehr großen Fettgehalt u relativ geringen Lecithingehalt zeigten, waren der Rücken- u Lendenmuskulatur entnommen; die beiden letzten stammten aus Schultermuskulatur. Der erste Lämmermuskel war aus dem Rück der zweite aus der Schulter.

	Angewandte Trockensubstanz in g	Äthergehalt in %	Äthergehalt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fe in
6. normaler Hund						
Herz . .	4,14	12,79	0,528	1,381	8,80	3
Muskel . .	4,80	18,60	0,893	0,810	4,44	14
7. normaler Hund						
Herz . .	4,21	10,85	0,457	1,207	7,54	3
Muskel . .	3,28	15,09	0,495	0,587	4,71	10
8. normaler Hund						
Herz . .	4,25	12,05	0,516	1,350	8,36	3
Muskel . .	4,04	11,57	0,468	0,810	5,27	6
9. normaler Hund						
Herz . .	3,08	14,58	0,449	0,991	8,46	6
Muskel . .	3,62	10,57	0,383	0,675	4,89	5
1. Lamm						
Herz . .	3,19	18,71	0,597	0,914	7,54	10
Muskel . .	2,57	15,03	0,386	0,244	2,50	12
2. Lamm						
Herz . .	4,16	17,62	0,733	1,269	8,02	9,6
Muskel . .	3,26	14,54	0,474	0,515	4,15	10,3

Die Mittelzahlen für die 4 Hundeherzen und die 4 Hundemuskeln waren folgende:

	Ätherextrakt in Proz.	Lecithin in Proz.	Fett in Proz
4 Hundeherzen . . .	12,6	8,30	4,30
4 Hundemuskeln . . .	13,96	4,83	9,13.

Während man bisher wohl glaubte, der Herzmuskel und de quergestreifte Muskel seien in chemischer Beziehung gleicher Art erweist es sich jetzt also, daß der Verschiedenheit des anatomischen Baues eine bedeutende Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung entspricht, indem der Lecithingehalt des quergestreiften Muskels beträchtlich geringer ist als der des Herzmuskels.

Es erhebt sich nun die Frage, ob das Lecithin ein im Herzen l in den Muskeln abgelagerter Nahrungsstoff ist, oder ob es einen egrierenden Bestandteil des Protoplasmas der Zellen bildet. Die age findet ihre Lösung am besten, wenn man untersucht, wie das cithin sich während der Inanition verhält.

Herzen und Muskeln zweier junger, 5—6 monatlicher Hunde desben Wurfes wurden, nachdem die Tiere 19, bezw. 22 Tage lang hungert hatten, auf Fett und Lecithin untersucht. Die Tiere waren r Anfang des Versuches entschieden magere Individuen, und wähd des größten Teiles der Karenzzeit waren sie sehr lebhaft; nur gen Ende der Inanitionszeit zeigten sie sich eigentlich herabgemmen. Während der Agonie wurden sie in einem Stadium geet, wo die Körpertemperatur tief gesunken war; bei der Obdukn fand man kaum sichtbare Spuren von Fett. Das subkutane und s intermuskuläre Bindegewebe wie auch das Pericardium viscerale d die Nierenkapseln waren ganz fettfrei. Ob das Peritoneum fetti war, ist schwer zu sagen, höchstens kann es sich um wenige mme Fett gehandelt haben.

1. Inanitionshund.

Die Inanition begann den 31. Mai 1903. Gewicht 14,5 kg.

Der Hund war munter und lebhaft bis zum 16. Juni, wo er stumpf werden anfing.

17. Juni. Wiederholte dünne gallfarbige Entleerungen. Ist stumpf bedeutend herabgekommen.

18. Juni. Noch mehr herabgekommen. Rectaltemperatur 32,2° C. wicht 8,05 kg. Vermag nicht auf den Beinen zu stehen. Wird durch blutung aus der Carotis getötet. Gewicht des Herzens 59,5 g, Geht der Nieren 26 und 25,5 g, Gewicht der Leber 171 g. Totaler wichtsverlust 44,5 Proz. des anfänglichen Gewichts. Die Organe gesund.

2. Inanitionshund.

Die Inanition begann den 31. Mai 1903. Gewicht 15,5 kg.

Der Hund war munter und lebhaft bis zum 17. Juni, wo er matt werden anfing.

18. Juni. Zunehmende Stumpfheit.

19. Juni. Gewicht 10,65 kg. Temperatur 35,2° C.

20. Juni. Die Stumpfheit nimmt zu. Ein paarmal dünne gallfarbige tleerung.

21. Juni. Gewicht 9,75 kg. Temperatur 31,5°. Kann nicht auf den inen stehen. Wird durch Verblutung getötet. Gewicht des Herzens g, der linken Niere 35 g, der rechten Niere 34,2 g, der Leber 192 g. taler Gewichtsverlust 35,1 Proz. des anfänglichen Gewichts. Die Orne gesund.

Die Resultate der Fett- und Lecithinbestimmungen in Herzen d Schultermuskeln waren folgende:

	Angewandte Trockensubstanz in g	Äthergehalt in %	Äthergehalt in g	Phosphorgehalt in g	Lecithin in %	Fett in %
1. Inanitionshund						
Herz . .	4,23	10,97	0,464	1,174	7,30	3,67
Muskel .	4,71	6,48	0,305	0,670	3,74	2,74
2 Inanitionshund						
Herz . .	2,87	11,38	0,327	0,837	7,67	3,71
Muskel .	3,36	5,66	0,190	0,393	3,08	2,55

Um der deutlicheren Übersicht willen führe ich in untenstehender Tabelle an: 1. die Durchschnittszahlen für 9 normale Hundeherzen, 2. für 2 Inanitionsherzen, 3. für 2 normale Schultermuskeln, 4. für 2 Inanitionsmuskeln.

	Ätherextrakt in Proz.	Lecithin in Proz.	Fett in Proz.
Normale Herzen . . .	12,23	8,01	4,21
Inanitionsherzen . . .	11,18	7,49	3,69
Normale Muskeln . .	10,07	5,08	5,99
Inanitionsmuskeln . .	6,07	3,41	2,66.

Verschiedene Partien der beiden Inanitionsherzen wurden mikroskopisch untersucht (Formolhärtung, Gefrieren, Sudanfärbung). Es fanden sich nirgends in den Muskelfibern oder außerhalb derselben Spuren von Fett. Zwei normale Herzen (Herz 5 mit 10,6 Proz. und Herz 7 mit 10,9 Proz.) zeigten ein kleineres Ätherextrakt als die Inanitionsherzen, der Unterschied ist aber ohne größeren Belang, und es ist daher als sicher anzunehmen, daß ca. 11 Proz. den konstanten Gehalt an fettiger Substanz des Protoplasmas in Hundeherzen angeben, namentlich wenn man bedenkt, daß kein mikroskopisch sichtbares Fett gefunden wurde. Der Lecithingehalt der Inanitionsherzen wurde ein wenig kleiner als der Durchschnittswert für 9 normale Herzen gefunden, es findet sich jedoch zwischen diesen ein Herz, das einen kleineren, und zwei, die fast den nämlichen Lecithingehalt wie die Inanitionsherzen zeigten. Man darf wohl sagen, daß der Lecithingehalt des Herzmuskels selbst bei hochgradiger Inanition nicht in nachweisbarer Weise abnimmt. Die Körpermuskeln dagegen zeigen einen auffallend kleineren Lecithingehalt bei den Hungertieren.

Die aus dem Phosphorgehalte berechnete Lecithinmenge in den Inanitionsherzen betrug nur ca. 7,5 Proz., der gesamte Ätherextrakt ca. 11 Proz. Es scheint daher, daß das Protoplasma auch „Fett" in nicht ganz geringer Menge auch in anderen Verbindungen als der

nverbindung als konstanten Bestandteil enthält. Es machen
les gewisse Umstände geltend, die bewirken, daß ein solcher
nicht als unbedingt sicher zu betrachten ist.
e 3,7 Proz. in Äther löslichen Stoffe, welche die Inanitions-
außer dem Lecithin enthielten, wurden für die Trockensub-
berechnet. Werden sie für den frischen Herzmuskel berechnet,
eist es sich, die Trockensubstanz auf 20 Proz. angeschlagen,
eser nur 0,74 Proz. enthält, welche Menge diejenige nicht um
ersteigt, die man aus dem Blute von Inanitionshunden ge-
kann (Fr. N. Schulz [21]). Es ist deshalb möglich, daß ein
es Gehalts der Inanitionsherzen an diesen fettigen Stoffen dem
ite gelösten und aufgeschlemmten, durch das Myocardium
erenden Fette entstammt. Man könnte sich dann denken, daß
rige Teil des „Fettes" in den Inanitionsherzen insgesamt
am Teil vielleicht davon herrührte, daß man den Phosphor-
des Lecithins gar zu hoch angesetzt hätte. Es wurde über-
mit gerechnet, daß das Lecithin, wie Hoppe-Seyler angibt,
oz. Phosphor enthält, welche Zahl möglicherweise zu hoch
dem man über den Phosphorgehalt der Herzlecithiden nichts
mtes weiß. W. Koch (22) fand in verschiedenen Substanzen
artige Verbindungen mit einem Phosphorprozent von 2,3 bis
d Thudichum wies ebenfalls — im Gehirn — lecithinartige
von niedrigerem Phosphorgehalt als 3,8 Proz. nach.
les in allem kann man mit ziemlicher Sicherheit annehmen,
ach Elimination des interstitiellen Fettes die in Äther lös-
Stoffe aus den Zellen des Myocardiums wesentlich aus
n und lecithinartigen Stoffen bestehen, und die obigen Unter-
gen deuten darauf hin, daß diese Verbindungen, da sie
id der Inanition nicht schwinden, für die Funktion der
notwendig sind.

---

achdem wir nun den Lecithingehalt des normalen Myocardiums
nt haben, erhebt sich die Frage, ob derselbe bei pathologischen
lerungen des Myocardiums Schwankungen unterworfen ist,
ar besonders, wie das Lecithin, das ja eine Fettsäureverbindung
h bei fettiger Degeneration der Zellen des Myocardiums ver-
Das Herz ist als ein gutes Objekt solcher Untersuchungen
achten, da es verhältnismäßig leicht fettig entartet; speziell
undeherzen anwendbar, da ihr normaler Fettgehalt dem oben-
len zufolge niedrig und ziemlich konstant ist. Mikroskopisch
das normale Hundeherz nur spärliches und zerstreutes intra-

fibrilläres Fett (untersucht wurden die Herzen 2, 4 und 9). Sogar das Herz 9 mit einem Fettgehalt von 6,1 Proz. der Trockensubstanz enthielt nur zerstreute und kleine Anhäufungen feinkörnigen Fettes in den Fibrillen.

Um eine fettige Degeneration hervorzurufen, wurden 5 Hunde mit gelbem Phosphor vergiftet. Um der später mitzuteilenden Versuche willen wurde den beiden zuerst vergifteten Hunden vor Anfang der Vergiftung die linke Niere exstirpiert.

1. Phosphorhund (Gewicht 11,1 kg).

13. März 1903. Während Morphiumnarkose linksseitige Nephrektomie. Während der folgenden Tage Wohlbefinden bei unkompliciertem Wundverlauf.

16. März. Subkutane Injektion von Phosphor, in Öl gelöst. Dosis 3 mg pro kg.

17. März. Der Hund ist lebhaft, frißt gut.

18. März. Wohlbefinden.

19. März. Etwas matt. Frißt weniger willig. Gewicht 10,25 kg.

20. März. Wird am Morgen tot im Käfig gefunden. Gewicht 9,75 kg. Bei der Sektion findet man die Organe ikterisch. Große Fettleber (Gewicht 427 g). Gewicht der rechten Niere 44,5 g, des Herzens 72 g.

Die Mikroskopie des Myocardiums (Sudanfärbung) ergibt überall sehr bedeutende intrafibrilläre Fettanhäufung. Bei Osmiumfärbung (Flemmings Methode) findet man weit weniger Fett, die Schnitte waren jedoch dünner als bei der Sudanfärbung (die Sudanschnitte 15 μ, die Flemmingschnitte 6 μ).

2. Phosphorhund (Gewicht 9,85 kg).

31. März 1903. In Morphiumnarkose linksseitige Nephrektomie. Während der folgenden Tage Wohlbefinden.

4. April. Subkutane Injektion von Phosphor. Dosis 3 mg pro kg.

5. April. Wohlbefinden. Frißt gut.

6. April. Anscheinendes Wohlbefinden. Frißt aber nur wenig.

7. April. Frißt nicht. Scheint herabgekommen. Wird durch Verblutung getötet. Gewicht 9,10 kg. Die Organe ikterisch. Das entleerte Blut erhält sich stundenlang flüssig. Entschiedene Fettleber (Gewicht 465 g). Gewicht der rechten Niere 37 g, des Herzens 59 g.

Die Mikroskopie ergibt sehr bedeutende intrafibrilläre Fettanhäufung im Myocardium.

3. Phosphorhund (Gewicht 11,2 kg).

18. April 1903. Subkutane Injektion von Phosphor in Öl. Dosis 3 mg pro kg.

19. April. Erbrechen morgens. Frißt nicht.

20. April. Am Morgen wird der Hund tot, noch nicht kalt gefunden. Frische, dunkle, blutige Entleerung.

Die Sektion ergibt starke Stase und Fettleber (Gewicht 412 g). Gewicht der Nieren 30,1 und 30,2 g, des Herzens 72,1 g. Im mittleren

ile des Dünndarms und im Dickdarm gewahrt man dünnflüssige Mena. Die Darmwand verdickt; die Schleimhaut stark injiciert und ös infiltriert. Bei Mikroskopie des Herzens findet man bedeutende rafibrilläre Fettanhäufung (die Sudan- und die Osmiumfärbung zeigen ıselben Unterschied wie beim Phosphorherzen I).

4. Phosphorhund (Gewicht 15,7 kg).

12. Juni 1903. Subkutane Injektion von Phosphor in Öl. Dosis ng pro kg.

13. Juni. Der Hund ist ziemlich lebhaft, frißt aber nicht.

14. Juni. Liegt stumpf dahin. Dunkle, blutige Entleerung. Starb ı 1 Uhr nachmittags.

Die Sektion ergibt geringen Ikterus. Die Leber nicht besonders oß, jedoch deutlich fettig verändert (Gewicht 360 g). Gewicht der eren 25 und 24,2 g, des Herzens 109,5 g. Das Herzblut flüssig. Im yocardium mehrere kleine Blutungen.

Bei Mikroskopie des Herzens nur spärliche, intrafibrilläre Fettanhäung passim (Färbung mit Sudan III).

5. Phosphorhund (Gewicht ca. 35 kg).

27. Juni 1903. 10 cg Phosphor in Stückchen von ca. $^1/_2$ cg werden er os eingegeben

28. Juni. Wohlbefinden. Keine Erbrechungen.

29. Juni. Wohlbefinden. 10 cg Phosphor per os.

30. Juni. Wohlbefinden. Keine Erbrechungen.

1. Juli. Wohlbefinden, frißt gut. 20 cg Phosphor werden in Stückıen von $^1/_4$ cg per os eingegeben.

2. Juli. Wohlbefinden. Frißt gut, ist aber ein wenig matt.

3. Juli. Sehr schwach. Frißt nur wenig. Wird durch Verblutung tötet.

Die Sektion erweist schwach ikterische Färbung der Organe. Die ıber groß, fett. Der Darm normal. Keine Blutungen im Myocardium.

Bei Mikroskopie sieht man ziemlich bedeutende, diffus verbreitete rafibrilläre Fettanhäufung im Myocardium.

Es möchte vielleicht zweifelhaft sein, ob unter diesen 5 phosıorvergifteten Herzen das Herz IV zu den fettig entarteten zu hlen ist. Nimmt man nur auf die Mikroskopie Rücksicht, so ist jedenfalls als äußerst schwach fettig degeneriert zu betrachten.

Die Fett-Lecithinbestimmungen an den 5 Herzen gaben folgende esultate (siehe Tabelle S. 190).

Die Fettbestimmungen am Herzen IV bestätigen die Resultate er mikroskopischen Untersuchung. Da dasselbe geringeren Fettehalt zeigte, als die Inanitionsherzen, und da die Mikroskopie ur zweifelhafte fettige Degeneration ergab, wird dieses Herz im olgenden nicht als fettig degeneriert gerechnet werden.

	Angewandte Trockensubstanz in g	Äthergehalt in %	Äthergehalt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
1. Phosphorherz	4,54	20,02	0,909	1,546	8,96	11,06
2. "	4,22	18,78	0,793	1,284	8,00	10,78
3. "	4,02	14,66	0,589	1,259	8,24	6,42
4. "	4,97	10,97	0,545	1,496	7,92	3,05
5. "	4,44	13,30	0,590	1,377	8,16	5,14
Durchschnitt f. d. norm. Herz		12,23	—	—	8,01	4,21
" " " Inanit.-Herz		11,17	—	—	7,48	3,69

Die übrigen Herzen enthielten sämtlich mehr Fett, als durchschnittlich die normalen Herzen. Herz V enthielt weniger Fett als das normale Herz mit dem höchsten Fettgehalt (Herz IX mit 6,10 Proz. Fett); der Mikroskopie zufolge ist es aber mit Sicherheit als fettig degeneriert zu betrachten.

Alle fettig degenerierten Herzen haben nun außer dem vermehrten Fettgehalt einen normalen oder vermehrten Lecithingehalt miteinander gemein. Die Fettanhäufung bei fettiger Degeneration hat folglich nicht auf Kosten des Lecithingehalts des Protoplasmas stattgefunden. Dieser Teil des Protoplasmas scheint bei fettiger Degeneration überhaupt nicht angegriffen zu werden.

Die vier fettig degenerierten Herzen, wie auch die beiden später besprochenen fettig entarteten Herzen zeigen durchweg einen im Vergleich mit dem normalen Herzen ziemlich hohen Lecithingehalt; ob dies aber auf reinem Zufall beruht, oder ob bei fettiger Degeneration wirklich eine geringe Zunahme des Lecithingehalts der Zellen eintritt, lässt sich aus diesen Untersuchungen nicht mit Sicherheit erkennen.

Die fettig degenerierten Herzen zeigten größeren Fettgehalt als durchschnittlich die normalen Herzen, richtet man aber die Aufmerksamkeit näher auf die Zahlen, so wird man überrascht, wenn man sieht, wie wenig Fett erforderlich ist, um das mikroskopische Bild einer entschiedenen fettigen Degeneration hervorzurufen. Das Phosphorherz I mit dem größten Fettgehalt (11 Proz.) erwies mikroskopisch eine sehr beträchtliche Fettanhäufung, das frisch abgelagerte Fett repräsentiert aber — mit dem Fettgehalt des fettärmsten normalen Herzens verglichen — doch nur 8 Proz. der Trockensubstanz. Berechnet man das Fett mit Bezug auf die frische

achte Muskelsubstanz, so repräsentiert das frisch hinzugekommene ett nur ca. 1,6 Proz. derselben. —

Die Vermehrung des Fettes in einem stark fettig degenerierten erzen repräsentiert also, nach dem Gewicht des Herzens berechnet, en merkwürdig kleinen Wert von 1,6 Proz., eine Zahl so klein, aß jeder, der gesehen hat, wie das Fett in einem solchen Herzen as mikroskopische Bild vollständig beherrscht, darüber erstaunen uß. Allerdings finden sich bei Krehl einzelne Fälle mitgeteilt, o das intracelluläre Fett allem Anschein nach um fast doppelt so el zunahm, als in den hier besprochenen Fällen, doch selbst eine ettzunahme um nur 3 Proz. des Gewichtes des Myocardiums in nem solchen Herzen, wo man in osmium- oder sudangefärbten räparaten bei Mikroskopie kaum etwas anderes erblickt als farges Fett, ist ja erstaunlich gering.

Das bedeutende Deckvermögen des Fettes im Verein mit geissen Verhältnissen der mikroskopischen Technik (das Einhrumpfen der Präparate beim Härten und bei der Behandlung er Schnitte) macht das mikroskopische Bild durchaus mißweisend, enigstens wenn man mit Organen wie dem Herzen und den ieren arbeitet (siehe unten), deren Zellen nicht wie die der Leber e Fähigkeit besitzen, unter gewissen physiologischen und pathogischen Verhältnissen große Mengen Fettes anzuhäufen.

Beurteilt man das fettig degenerierte Herz einzig und allein ach dessen mikroskopischem Bilde, so muß man von der Rolle, die as Fett bei der „fettigen Degeneration" spielt, einen ganz falschen indruck erhalten.

Das frisch hinzugekommene Fett bildet sogar in stark fettig ntarteten Herzen eine höchst unbedeutende Beimischung zum rotoplasma, eine so unbedeutende, daß der Gedanke sich nicht bweisen läßt, frühere Theorien von der Entstehung der fettigen egeneration hätten ihr Gepräge gar zu sehr durch fehlerhafte chätzung der Quantität des Fettes in den Zellen erhalten, was ch durch die oben genannten Verhältnisse erklären ließe.

Woher stammt nun diese geringe Beimischung von Fett im rotoplasma der fettig entarteten Zellen?

Im Vorhergehenden richtete sich die Aufmerksamkeit besonders uf diejenigen Fälle, wo die Fettanhäufung eine relativ große war; ei der Beantwortung dieser Frage möchte es aber vielleicht zweckäßig sein, diejenigen Fälle der fettigen Degeneration zu betrachten, o der quantitative Fettgehalt der Zellen ein relativ geringer ist. Die hosphorherzen III und V waren entschieden fettig degeneriert,

quantitativ enthielten sie aber, wenn man den Fettgehalt des fettärmsten normalen Herzens zur Grundlage der Berechnung macht, eine Fettzunahme von nur 2,0 und 3,4 Proz. der Trockensubstanz, d. h. von nur 0,4—0,7 Proz. der frischen Muskelsubstanz. Virchow meinte nun, es sei eine Metamorphose der Proteinstoffe zur Erzeugung dieses Fettes erforderlich, und Rosenfeld, Lindemann u. a. m. sahen, wie die Fettdepote sich bei fettiger Degeneration in die Zellen der Organe entleerten; bei mäßigen Graden der fettigen Degeneration dergleichen eingreifende Umwälzungen anzunehmen, ist aber ja ganz überflüssig, da das Blut stets genügendes Fett enthält, um, wenigstens was das Herz betrifft, die bei fettiger Degeneration stattfindende Fettablagerung zu erzeugen.

Für den Fettgehalt des Blutes läßt sich wohl kein bestimmter Wert ansetzen. Sogar innerhalb derselben Tierart, ja selbst bei dem einzelnen Individuum ist derselbe erheblichen Schwankungen unterworfen. Es fehlt zum Teil an Untersuchungen hierüber nach zweckmäßigen Methoden, und Untersuchungen mit verschiedenen Methoden haben höchst divergierende Resultate ergeben. In frühmorgens entleertem Menschenblute fand z. B. Engelhardt 0,10—0,27 Proz. Fett, Bönniger dagegen 0,73—1,4 Proz. Im Hundeblut fand Schulz nach 24stündiger Karenz 0,27 Proz., nach 48stündiger 0,61 Proz.; in Taubenblut war der Fettgehalt nach 12stündiger Karenz 0,6 Proz., in Kaninchenblut 0,18—0,27 Proz.

Enthält nun das Blut stets Fettstoffe in solchen Mengen fein emulgiert oder durch Alkalien in gelöstem Zustande erhalten, so wird es einleuchtend, daß die geringe Menge Fett (0,4 Proz.), die genügt, um das Bild einer deutlichen fettigen Degeneration der Zellen hervorzurufen, schon dadurch abgelagert werden kann, daß das Vermögen des Protoplasmas, das aus dem Blute die Zellen passierende Fett in gelöstem Zustande zu erhalten, eine geringe Verminderung erleidet.

Um Fett in wässerigen Lösungsmitteln gelöst oder fein emulgiert zu erhalten, ist eine schwach alkalische oder neutrale Reaktion des Lösungsmittels erforderlich, und das Fett wird schnell aus Lösungen oder Emulsionen ausgeschieden, wenn man Säure in geringem Überschuß zusetzt. Eine Verminderung der Alkaleszenz des Protoplasmas kann deshalb genügen, um Ausscheidung von Fett in den Zellen zu verursachen. Bei der physiologischen Verbrennung in den Zellen bilden sich aus neutralen Substanzen (Eiweiß usw.) Säuren, die bei ungestörter Zirkulation von der Lymphe und dem Blute entführt werden. Man weiß, daß unter gewissen krankhaften

Zuständen, die sich mit der fettigen Degeneration komplizieren (z. B. Phosphorvergiftung, Diabetes melitus, febrile Zustände usw.), die Säureproduktion in den Zellen zunimmt, und es ist anzunehmen, daß die Säureabgabe in den Zellen bei gewissen Störungen der Zirkulation, die eine fettige Degeneration herbeiführen, abnimmt; in beiden Fällen entsteht eine Verminderung der Alkaleszenz des Protoplasmas, mithin die Möglichkeit einer Fettausscheidung. Hat die schädliche Einwirkung auf die Zellen sich auf einen gewissen Zeitraum erstreckt, so kann die Ausscheidung von Fett zur Fettanhäufung werden, sich somit nicht nur mikroskopisch, sondern auch quantitativ nachweisen lassen.

Eine Verminderung der Alkaleszenz wird merkwürdigerweise auch in der mikroskopischen Technik zum Nachweis der fettigen Degeneration benutzt, indem ein Zusatz von Essigsäure zu Präparaten unter dem Mikroskop die intracellulären Fettkörnchen mehr hervortreten läßt und deutlicher macht, während andere feinkörnige Bildungen in den Zellen verschwinden.

Um nun zu untersuchen, wie andere, eine fettige Degeneration erzeugende Giftstoffe auf das Lecithin der Zellen wirken, wurden Versuche mit lange dauernder Chloroformierung von Hunden angestellt. Die Chloroformierung geschah so, daß man die Hunde, ohne sie anzubinden, in Seitenlage auf einem Tisch anbrachte. Als Maske benutzte man eine an einem Ende mit wollenem Flanell verschlossene lederne Manschette. Das Chloroform wurde aus einer mit einem Glashahn versehenen eingeteilten Glasröhre auf die Maske getröpfelt, sodaß das Tröpfeln in jedem beliebigen Tempo geschehen konnte.

1. Chloroformhund (Gewicht 12,4 kg).

2. Mai 1903. 2 Uhr 40 Minuten nachmittags: Die Narkose beginnt, kommt leicht in Gang. Um 2 Uhr 58 Minuten: Temperatur im Rectum 38,6°. Der Hund wird mit einer Wattedecke zugedeckt.

Um 7 Uhr 40 Minuten: Temperatur 35,4°. Die Narkose wird unterbrochen.

Es wurden während der 5 Stunden dauernden Narkose im ganzen 110 ccm Chloroform verbraucht. Der Hund war fast ununterbrochen tief narkotisiert, mit aufgehobenen Cornealreflexen. Nur ein paarmal wurde das Chloroformtröpfeln 1—2 Minuten lang ausgesetzt, wenn die Atmung unregelmäßig wurde, die Narkose wurde hierdurch aber nicht unterbrochen. Nach der Narkose war der Hund äußerst matt und kraftlos, konnte weder auf den Beinen stehen noch den Kopf erheben. Der Harn enthielt kein Albumin.

3. Mai. Der Hund schläft viel, frißt nicht.

4. Mai. Ziemlich lebhaft, frißt aber nicht. Wird durch Verblutung getötet. Gewicht 11,5 kg. Die Organe schwach ikterisch. Die Leber groß, fett, von Gewicht 554 g. Gewicht der linken Niere 28,5 g, des Herzens 82 g. Die Mikroskopie des Herzens ergibt entschiedene intrafibrilläre Fettanhäufung.

2. Chloroformhund (Gewicht 12,9 kg).

13. Mai. Um 2 Uhr 9 Minuten nachmittags: Die Narkose beginnt. Kein Incitationsstadium. Der Hund wird mit einer Wattedecke zugedeckt. Wärmflasche unter der Decke.

Um 7 Uhr 9 Minuten: Temperatur 36,6°. Die Narkose wird unterbrochen. Dauer 5 Stunden. Die Narkose war ununterbrochen sehr tief. Chloroformverbrauch 115 ccm. Der Hund erwachte erst 1 Stunde später aus der Narkose.

14. Mai. Der Hund ist lebhaft und scheint sich wohl zu befinden.

16. Mai. Befindet sich wohl, frißt gern. Wird durch Verblutung getötet.

Die Sektion zeigt große, fette Leber. Gewicht 472 g. Gewicht der linken Niere 52 g, der rechten 45 g, des Herzens 98 g.

Mikroskopie des Herzens erweist entschiedene intrafibrilläre Fettanhäufung.

Das Resultat der Fettbestimmungen in den Herzen der beiden chloroformierten Hunde war folgendes:

	Angewandte Trockensubstanz in g	Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
1. Chloroformherz	4,24	13,48	0,572	1,386	8,60	4,88
2. „	4,24	14,62	0,620	1,436	8,91	5,71
Durchsch. für normale Herzen		12,23	—	—	8,01	4,21
„ „ Inanitionsherzen		11,17	—	—	7,48	3,69

Die Fettbestimmungen an chloroformvergifteten Herzen bestätigen also vollständig die Resultate der Phosphorversuche; die Menge des Lecithins wurde durch die fettige Degeneration nicht verringert. Ferner zeigen die Versuche, ebenso wie die Phosphorversuche, mit Deutlichkeit, eine wie geringe Fettmenge erforderlich ist, um mikroskopisch das Bild einer entschiedenen fettigen Degeneration zu geben; geht man bei der Berechnung von dem Fettgehalt des fettärmsten normalen Herzens aus, so wird eine Zunahme der Fettmenge um ca. 0,38—0,54 Proz. des Gewichtes der frischen, feuchten Muskelsubstanz hinlänglich sein. Endlich zeigen die Versuche, daß eine ziemlich kurze Einwirkung auf die Zellen (5stündige Chloroformierung) genügt, um eine fettige Degeneration hervorzurufen.

Nothnagel (23) fand in einem Versuche an einem Kaninchen,

s unmittelbar nach 5½stündiger Chloroformnarkose starb, ent-
iedene fettige Degeneration des Herzens und der Leber. Man
t indes gegen Nothnagels Versuch den Einwurf erhoben, der Tod
i gar zu schnell nach der Narkose eingetreten, als daß man an-
hmen könne, die angetroffene fettige Degeneration sei durch die
loroforminhalation verursacht worden. Bedenkt man aber, wie
ßerst wenig Fett in den Zellen angehäuft zu werden braucht,
1 das mikroskopische Bild einer entschiedenen fettigen Degeneration
erzeugen, so stellt sich wohl kaum irgend etwas der Annahme
tgegen, daß die von Nothnagel unmittelbar nach der Chloroform-
rkose gefundene Fettanhäufung durch diese Narkose hervor-
bracht sein kann.

Will man nun in wenigen Worten die Ansicht von der
ttigen Degeneration des Myocardiums darstellen, zu der
e vorstehenden Erwägungen und Untersuchungen veranlassen
nnen, so läßt sie sich folgendermaßen aufstellen:

Die fettig degenerierte Zelle ist eine leidende Zelle, die durch
xische Einwirkung oder durch Störungen in der Ernährung (ver-
inderte Zirkulation) beschädigt worden ist.

Die Fettanhäufung hat nicht auf Kosten des Lecithins statt-
funden.

Das bei der fettigen Degeneration angehäufte Fett beträgt, was
s Herz betrifft, einen höchst unbedeutenden Teil des Inhalts der
llen, bei maximalen Graden der fettigen Degeneration nur
chstens 3 Proz.

Die Fettanhäufung ist wahrscheinlich ein rein sekundäres
mptom anderer Veränderungen des Zelleninhalts. Die Ver-
derung, die man sich als besonders bedeutsam denken könnte,
eine Verminderung der Alkaleszenz des Protoplasmas, entweder
rch gesteigerte Säureproduktion in den Zellen oder durch ver-
nderte Säureabgabe.

II. Untersuchungen der Niere.

Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren unter normalen
d pathologischen Verhältnissen sind früher von Fr. N. Schulz
), Rosenfeld (25, 26) und Taylor (27) angestellt worden, die
wohl in gesunden als in kranken Nieren zum Teil merkwürdig
oße Fettmengen fanden, indem sie das gesamte in Äther lösliche
ktrakt aus den Nieren als Fett rechneten.

Dieses oft bedeutende Fettextrakt, das aus den Nieren gewonnen
urde, stimmt nun recht gut mit dem von pathologischen Anatomen

(namentlich von Hansemann) Nachgewiesenen überein, daß die Nieren — vorzüglich gewisser Tierarten, wie der Katzen und der Hunde — mikroskopisch oft eine bedeutende intracelluläre Fettanhäufung zeigen. Hierbei ist es nun aber mißlich, wie Rosenfeld (26) — in einer Fußnote — in Kürze berührt, daß ein Teil dieses „Nierenfettes" Lecithin sein könnte. Der Lecithingehalt der Nieren muß sich ja nämlich in dem im Äther löslichen Extrakt befinden, das von Rosenfeld überall als Fett betrachtet wird.

Um brauchbare Aufschlüsse über den Fettgehalt der Nieren und über dessen Veränderungen unter pathologischen Verhältnissen zu erhalten, muß man notwendigerweise — bei den Nieren wie bei den Herzen — das Lecithin berücksichtigen und dessen Mengenverhältnis in dem in Äther löslichen Extrakt bestimmen.

Man möchte nun erwarten, bei Untersuchungen über die Niere ebenso wie bei Untersuchungen über das Herz aus einer Reihe Bestimmungen an gesunden Organen einen normalen Maßstab zur Beurteilung der pathologischen Veränderungen erhalten zu können; wie aus untenstehender Haupttabelle hervorgeht, erwies es sich jedoch bald, daß Nieren verschiedener Individuen (Hunde) ganz verschiedene Mengen im Äther löslichen Extraktes gaben. Da nun die beiden Nieren eines und desselben Individuums nahezu dieselbe Menge in Äther löslichen Extraktes zeigten, wie aus beigefügter Tabelle zu ersehen:

		% in Äther löslichen Extrakts
Normaler Hund I	rechte Niere	13,81
	linke "	13,63
Normaler Hund II	rechte Niere	15,21
	linke "	14,91,

so wurden die Versuche auf die Weise unternommen, daß man die eine Niere behufs der Normalbestimmung exstirpierte, worauf die Hunde, wenn sie nach der Operation (der Nephrektomie) restituiert waren, zu den Versuchen benutzt wurden. —

Die Operation wurde unter aseptischen Kautelen in tiefer Morphinnarkose unternommen. Die Niere wurde retroperitoneal stumpf aus ihrer Fettkapsel losgemacht und nach Ligatur des Stieles exstirpiert. Die Wunde wurde mittels tiefer und oberflächlicher Suturen vereinigt. Der Verband bestand aus steriler Gaze und Watte, unter welchem die Wunde gewöhnlich gut heilte, jedoch nicht ohne oberflächliche Suppuration in den Suturkanälchen, die das Allgemeinbefinden der Hunde indes nicht störte. Die Blutung nach den Operationen war minimal, nach der ersten derselben trat aber ein Mißgeschick ein.

Normaler Hund III (Gewicht 19 kg).

7. März 1903. Während Morphinnarkose rechtsseitige Nephrektomie. Die Niere schwer trennbar. Nach der Operation befand sich r Hund anscheinend wohl, wollte aber nicht recht aus der Narkose wachen. Um 8 Uhr abends wird er tot im Käfig gefunden.

Die Sektion zeigte eine sehr bedeutende intraperitoneale Blutung, ne daß es gelang, das rumpierte Gefäß zu finden. Die Ligatur um n Stiel hatte anscheinend gut gehalten. Alle Organe stark anämisch.

Fettbestimmung wurde darauf an beiden Nieren mittelst der im rigen Abschnitte besprochenen Alkohol-Äthermethode unternommen, e ebenfalls bei allen folgenden Untersuchungen in Anwendung kam.

		Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
rmaler nd III	rechte exstirp. Niere (angew. Trockensubstanz 8,82 g)	19.46	1,716	2,212	6,60	12,86
	linke Niere (angew. Trockensubstanz 6,58 g)	21,28	1,400	1,718	6,86	14,42

Bei den folgenden Operationen wurde nun stets linksseitige ephrektomie unternommen, die sich viel leichter ausführbar als e rechtsseitige erwies; diese Operationen verliefen völlig ohne omplikation.

Normaler Hund IV (Gewicht $10^3/_4$ kg).

20. März 1903 nachmittags. Während Morphiumnarkose linksseitige Nephrektomie. Unkomplicierte Operation. Gewicht der Niere 7,5 g. Am nächsten Tage völliges Wohlbefinden. Während der folgenen Tage ist der Hund lebhaft, frißt gut. Der Verband wird am 4. Tage ewechselt; gute Heilung der Operationswunde, nur spärliche oberflächche Suppuration in den Suturkanälchen.

26. März. Durch Verblutung getötet.

Bei der Sektion wurden die Organe gesund gefunden. Gewicht der eber 350 g, der rechten Niere 34,5 g. Die Operationswunde in der iefe fast geschlossen. Beide Nieren zeigten bei Mikroskopie (Formolrtung, Gefrierschnitte, Sudanfärbung) ziemlich bedeutende intracelluläre ettanhäufung.

		Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
ormaler und IV	linke exstirp. Niere (angew. Trockensubstanz 4,05 g)	14,06	0,569	1,334	8,66	5,40
	rechte Niere (angew. Trockensubstanz 5,56 g)	14,97	0,832	1,825	8,63	6,34

Bei diesen beiden Tieren und bei den Versuchen mit ihnen bemerkt man mehrere Eigentümlichkeiten. Merkwürdig ist z. B. der große Fettgehalt in den Nieren des ersten Hundes, Dieser Hund war entschieden gesund; er war lebhaft und fraß gut; makroskopisch boten die Organe nichts Abnormes dar. Ca. 1½ Monat vor der Operation hatte er Junge geworfen; die Lactation hatte aber mehrere Wochen, bevor er zum Versuche angewandt wurde, aufgehört. Der Unterschied des Fettgehalts der beiden Nieren ist auch ein merkwürdig großer, indem die zurückgebliebene Niere um ca. 10 Proz. größeres Ätherextrakt als die exstirpierte gab (bei dem anderen Hunde fand sich ebenfalls ein ausgesprochener, wenn auch etwas geringerer Unterschied — nämlich um 6,5 Proz.).

Worauf dieses Verhalten beruht, ist schwer zu sagen. Mit Bezug auf ersteren Hund wäre es ja möglich, daß die lange Agonie mit steigender Anämie und schlechter Nährung der Zellen in der zurückgebliebenen Niere eine akute Ausscheidung von Fett in die Nierenepithelien bewirkt hätte. Eigentümlich ist bei letzterem Hunde der große Lecithingehalt (8,66 und 8,63 Proz.) der Nieren, ein Verhältnis, das sich zum Teil indes auch bei den folgenden Nieren geltend macht.

Es entsteht nun die Frage, ob dieser große Fettgehalt der Nieren von zufällig abgelagertem Nahrungsfette herrührt, oder ob derselbe einen integrierenden Teil des Protoplasmas der Nierenzellen bildet. Die Frage findet ihre Lösung am natürlichsten, wenn man den Fettgehalt der Nieren solcher Tiere untersucht, die durch Inanition ihres sämtlichen Nahrungsfettes oder des wesentlichsten Teiles desselben beraubt werden.

Zu diesen Untersuchungen benutzte man die Nieren der beiden S. 185 besprochenen Inanitionshunde, die nach 19- bezw. 22tägiger Inanition 44,5 bezw. 37,1 Proz. ihres anfänglichen Gewichtes verloren hatten. Bei der Sektion fand man, wie genannt, kaum sichtbare Spuren von Fett. Die Fettbestimmungen an den Nieren gaben folgendes Resultat:

	Ätherextrakt		Phosphorgehalt	Lecithin	Fett
	in %	in g	in cg	in %	in %
1. Inanitionsniere (angew. Trockensubstanz 4,12 g)	15,04	0,620	1,186	7,57	7,47
2. Inanitionsniere (angew. Trockensubstanz 5,26 g)	15,74	0,828	1,590	7,95	7,79

Die Hunde waren Geschwister aus demselben Wurfe; sie hatten stets beisammen gelebt und wurden an demselben Tage auf Inanition gesetzt, waren überdies derselben Größe und hatten ganz dasselbe Temperament. Der Unterschied des Ätherextraktes entspricht ganz gut dem Unterschied des Gewichtsverlustes. Der etwas größere Gewichtsverlust des ersteren rührt gewiß davon her, daß er während der letzten paar Tage vor dem Tode ziemlich starke Diarrhoe hatte, und aus diesem Grunde trat die Agonie wohl auch 3 Tage früher bei ihm als bei letzterem ein.

Bedeuten diese Zahlen nun wirklich, daß das Protoplasma der Nierenzellen als integrierenden Bestandteil 15—15,7 Proz. fettiger Substanz enthält?

Was das Lecithin betrifft, kann es wohl keinen Zweifel erleiden, daß die Zahlen 7,57—7,95 Proz. so ziemlich dem konstanten Lecithingehalt des Protoplasmas entsprechen, indem, wie später in der Übersicht über alle untersuchten Nieren gezeigt werden wird, diese durchweg und recht konstant einen solchen Lecithingehalt besitzen. Was das Fett betrifft, so ist die Frage weit mehr zweifelhaft, ja man kann fast mit Sicherheit behaupten, daß die Zahlen 7,46 und 7,76 gar zu groß sind, um den konstanten Fettgehalt des Protoplasmas angeben zu können. Der obengenannte „normale Hund III“ und zwei später erwähnte Hunde zeigten nämlich einen entschieden niedrigeren Fettgehalt ihrer Nieren.

Daß die Nieren der beiden Inanitionshunde größeren Fettgehalt zeigen als 3 normale Nieren, ist nun freilich sehr überraschend. Möglich ist es, daß die Erklärung darin liegt, daß die Nierenzellen der Inanitionshunde während der langen Agonie, welche die letzten Tage der Karenzzeit repräsentieren, bei dem langsamen Absterben der Zellen aus dem letzten Reste des im Blute zirkulierenden Nahrungsfettes Fett ausgeschieden haben. Diese Erklärung ist nicht ohne Analogien, indem, wie Untersuchungen über Infarkte der Nieren von Blessig (28), v. Recklinghausen (29), v. Platen (30), Israel (31), Ribbert (32) und Fischler (33) gezeigt haben, in den schlecht ernährten, jedoch nicht gänzlich nekrotisierten Teilen der Niereninfarkte Fett angehäuft wird. In meinen Versuchen ist die Anhäufung nicht auf Kosten des Lecithins geschehen, denn die Menge desselben ist in den Inanitionsnieren unverändert. Daß die Fettanhäufung wirklich eine agonale Erscheinung ist, wird auch dadurch angedeutet, daß die zurückgebliebene Niere des „Normalhundes III“ nach einer ziemlich langen Agonie — allerdings unter zeitweiliger Anämie — bedeutend größeren Fettgehalt als die exstir-

pierte zeigte. Leider wurden die beiden Inanitionsnieren nicht mikroskopiert.

Selbst wenn obiges Raisonnement sich als nicht haltbar erweisen sollte, ist es doch festgestellt, daß Nieren von Inanitionstieren mit fast erschöpften Fettdepoten reichliches Fett enthalten können, und zwar mehr als Nieren mehrerer normalen Tiere.

Um nun die Schwankungen des Fett-Lecithingehalts der Nieren bei fettiger Degeneration zu untersuchen, wurden zwei Hunde nach linksseitiger Nephrektomie mit Phosphor vergiftet. Die ausführliche Beschreibung der Versuche findet sich in den Untersuchungen über die fettige Degeneration des Herzens.

Phosphorhund I. Der Versuch wurde S. 188 mitgeteilt.

Die Fettbestimmungen an der normalen, exstirpierten Niere und an der zurückgebliebenen, durch Phosphor beeinflußten Niere gaben folgendes Resultat:

		Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
1. Phosphorhund	linke exstirp. Niere (angew. 4,44 g)	13,61	0,604	1,329	7,87	5,74
	rechte Niere (angew. 6,06 g)	13,13	0,796	1,702	7,39	5,74

Phosphorhund II. Der Versuch wurde S. 188 mitgeteilt.

Die Fettbestimmungen an der normalen, exstirpierten Niere und an der zurückgebliebenen, durch Phosphor beeinflußten Niere gaben folgendes Resultat:

		Ätherextrakt in %	Ätherextrakt in g	Phosphorgehalt in cg	Lecithin in %	Fett in %
2. Phosphorhund	linke exstirp. Niere (angew. 4,12 g)	15,65	0,645	1,340	8,55	7,10
	rechte Niere (angew. 4,38 g)	15,79	0,692	1,386	8,32	7,47

Bei der Mikroskopie (Formolhärtung, Gefrierschnitte, Sudanfärbung) ließ sich an keinem der beiden Tiere vermehrte Fettanhäufung in den vom Phosphor afficierten Nieren nachweisen. Alle vier Nieren zeigten schwache, jedoch weit verbreitete feinkörnige, intracelluläre Fettanhäufung.

Die quantitativen Bestimmungen zeigten trotz ausgesprochener Veränderungen der Leber und des Herzens (siehe S. 188) durchaus

s gleichen Verhältnisse in den normalen und den von Phosphor einflußten Nieren. Die letzteren boten wohl noch eher eine rela- e Verminderung des Ätherextraktes dar, indem, wie sich an den ormalen Hunden“ III und IV erwies, die zurückgebliebene Niere tt anzuhäufen scheint, wenn sie nicht durch Phosphor beeinflußt wird.

Trotz entschiedener fettiger Degeneration der Leber und des rzens entstand also durch Phosphorvergiftung keine fettige De- neration der Nieren.

Übt der Phosphor denn in der Tat keine Wirkung auf die Nieren?

Ohne uns auf diese Frage näher einzulassen, sei hier nur be- rkt, daß die Schädigung der Nieren durch Phosphor unbedingt zunehmen ist. Allerdings fand Hansemann nicht einmal eine ur von Albumin im Harne phosphorvergifteter Patienten, dahin- gen finden sich zahlreiche Beobachtungen, wo Albuminurie fest- stellt wurde. In der dänischen Literatur wird z. B. von Storch (34) i experimentellen Untersuchungen das Symptom Albuminurie auf- zeichnet, und v. Jaksch (35) fand in 15 unter 40 Fällen der Phos- orvergiftung Albuminurie. Kunkel (36) führt ebenfalls die Albu- nurie als konstantes Symptom der Phosphorvergiftung an, äußert er zugleich, die Nieren gehörten zu den bei dieser Vergiftung wenigsten angegriffenen Organen.

Alles in allem muß man annehmen, daß der Phosphor für die eren nicht indifferent ist, daß er aber in diesen Organen durch- s nicht eine fettige Degeneration konstant hervorruft, selbst wenn e Leber und das Herz stark angegriffen werden.

Da nun die Versuche, durch Phosphor eine fettige Degeneration r Nieren hervorzurufen, mißlangen, wurde untersucht, wie ein lange uerndes Chloroformieren wirkt. Die beiden angestellten Versuche den bei den Untersuchungen über die Herzen ihre nähere Beschrei- ng. Hier soll nur in Kürze ins Gedächtnis gerufen werden, daß die iden Versuchstiere durch Anwendung einer sehr bedeutenden Menge loroform 5 Stunden lang in tiefer Narkose gehalten und darauf 2. bezw. 3. Tage getötet wurden. Die Hunde wurden nicht phrektomiert. Die Fettbestimmungen gaben folgendes Resultat:

	Ätherextrakt		Phosphor-gehalt	Lecithin	Fett
	in %	in g	in cg	in %	in %
Chloroformniere (angew. 4,21 g)	12,49	0,526	1,263	7,89	4,60
Chloroformniere (angew. 4,42 g)	15,33	0,677	1,327	7,90	7,43

Die Versuche gewährten der Annahme einer fettigen Degeneration also keinen Anhaltspunkt. Die Mikroskopie der zweiten Niere zeigte schwache, feinkörnige Fettanhäufung, fast wie die früher besprochenen normalen Nieren.

Gesammelte Übersicht über den Fett-Lecithingehalt der Nieren.

		Äther-extrakt in %	Lecithin in %	Fett in %
Normaler Hund I	rechte Niere	13,81	—	—
	linke "	13,63	—	—
" " II	rechte "	15,21	—	—
	linke "	14,99	—	—
" " III	rechte exstirp. Niere	19,46	6,60	12,86
	linke Niere	21,28	6,86	14,42
" " IV	linke exstirp. Niere	14,06	8,66	5,40
	rechte Niere	14,97	8,63	6,34
1. Inanitionsniere		15,04	7,57	7,47
2. "		15,74	7,95	7,79
1. Phosphorhund	linke exstirp. Niere	13,61	7,87	5,74
	rechte Niere	13,13	7,39	5,74
2. "	linke exstirp. Niere	15,65	8,55	7,10
	rechte Niere	15,79	8,32	7,47
1. Chloroformniere		12,49	7,89	4,60
2. "		15,33	7,90	7,43

Alle Versuche, durch toxische Einwirkung eine fettige Degeneration der Nieren hervorzurufen, waren also mißlungen. In allen normalen Organen wurde ein ziemlich bedeutender und konstanter Gehalt an Lecithin festgestellt, und da dieser sich sowohl bei Inanition als bei den verschiedenen Vergiftungen unverändert erhielt, hat man anzunehmen, daß er einen integrierenden Teil des Protoplasmas der Nierenzellen bildet.

Nachschrift. Die in dieser Arbeit angeführten Versuchsergebnisse wurden in der dänischen Sprache November 1903 in meiner Dissertation mitgeteilt. Nachdem die hier vorliegende Abhandlung geschrieben war, erschien eine Arbeit von Prof. Dunham, New-York: „Der Lecithingehalt von Fettextracten der Niere" (Berliner klin. Wochenschrift 11. Juli 1904). Der betreffende Verfasser findet für normale Nieren ganz ähnliche Werte wie die meinigen.

Kopenhagen, 6. August 1904.

Literatur.

1) Krehl, Über fettige Degeneration des Herzens, Arch. f. klin. Med. Bd. LI. 1893.
2) Lindemann, Über das Fett des norm. u. des fettentarteten Herzmuskels, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVIII. 1899.
3) G. Rosenfeld, Über die Herzverfettung des Menschen, Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 6. 1901.
4) Leich und Winckler, Die Herkunft des Fettes usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVIII. 1902.
5) Dormeyer, Die quantitative Bestimmung von Fetten usw., Pflügers Arch. Bd. LXV. 1897.
6) Hefftter, Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. 1891.
7) Glikin, Untersuchungen zur Methode der Fettbestimmung, Pflügers Arch. Bd. XCV. 1903.
8) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, Berlin 1881.
9) Bokay, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I. 1877—78.
10) Gilson, Beiträge zur Kenntnis des Lecithins, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XII. 1888.
11) Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns usw., Tübingen 1901.
12) Bönniger, Über die Methode der Fettbestimmung usw., Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLII. 1901.
13) Engelmann, Untersuchungen über den Fettgehalt usw., Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LXX. 1901.
14) Völtz, Pflügers Arch. Bd. XCVII. 1903.
15) Bogdanow, Neue Methode der Fettbestimmung usw., Pflügers Arch. Bd. LXVIII. 1897.
16) Nerking, Neue Beiträge zur Fettbestimmung usw., Pflügers Arch. Bd. LXXIII. 1898.
17) Neumann, Einfache Veraschungsmethode, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXVII. 1902.
18) Athanasiu, Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper usw., Pflügers Arch. Bd. LXXIV. 1899.
19) Catharina Schipiloff und A. Danilewski, Über die Naturen der anisatropen Substanzen usw., Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V. 1881.
20) Weil und Zeitler, Über die saure Reaktion des tätigen Muskels usw., Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VI. 1882.
21) F. N. Schulz, Über den Fettgehalt des Blutes beim Hunger, Pflügers Arch. Bd. LXV. 1897.
22) W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXVIII.
23) Nothnagel, Die fettige Degeneration der Organe bei Äther- und Chloroformvergiftung, Berl. klin. Wochensch. 1866.
24) Fr. N. Schulz, Über die Verteilung von Fett u. Eiweiß beim mageren Tiere usw. Pflügers Arch. Bd. LXVI. 1897.
25) G. Rosenfeld, Zur Pathologie der Niere, Verhandlungen des XX. Kongr. f. inn. Med. 1902.
26) G. Rosenfeld, Fettbildung (II. Teil), Ergebnisse der Physiologie. 1903.
27) Taylor, Zur Kenntnis der pathologischen Fette, Pflügers Arch. Bd. LXXXI.

28) Blessig, Über die Veränderungen der Niere usw., Virchows Arch. Bd. XVI. 1859.
29) v. Recklinghausen, Beschreibung eines Niereninfarktes, Virchows Arch. Bd. XX. 1861.
30) v. Platen, Experimentelles über fettige Degeneration usw., Virchows Arch. Bd. LXXI. 1877.
31) Israel, Die anämische Nekrose der Nierenepithelien, Virchows Arch. Bd. CXXIII. 1891.
32) Ribbert, Beiträge zur Kenntnis der Niereninfarkte, Virchows Arch. Bd. CLV. 1899.
33) Fischler, Über den Fettgehalt von Niereninfarkten, Virchows Arch. Bd. CLXX. 1902.
34) Storch, Den akute Phosphorforgiftning, Kopenhagen 1865.
35) Jaksch, Die Vergiftungen, Nothnagels sp. Path. u. Therap. 1897.
36) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. 1899.

XII.

beiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

2. Über Reizungen und Vergiftungen an der Außenfläche des Säugetierherzens.

Von

Dr. Alessandro Baldoni aus Rom.

(Mit 12 Curven.)

1. Veranlassung und Zweck der Untersuchungen.

Die Beobachtungen und Untersuchungen von Jacobj und ybauw[1]) haben zuerst die interessante Tatsache festgestellt, daß i der Berührung der äußeren Oberfläche des Froschherzens mit er Helleborein enthaltenden Nährflüssigkeit zunächst nur, wie i jeder anderen Applikation der Stoffe der Digitalingruppe, eine rgrößerung des Pulsvolums und Verlangsamung der Pulsfrequenz treten, daß aber schließlich der Ventrikel nicht in der Systole, e bei der gewöhnlichen Anwendung des Giftes, sondern umgekehrt der Diastole zum Stillstand kommt. Jacobj und Wybauw hmen an, daß es sich dabei um eine Erregung der Hemmungs-richtungen im Herzen handle, indem bei der Applikation des ftes auf die Innenfläche des Herzens die Elasticität des Muskel charakteristische Veränderung erfahre, bevor die Hemmungs-richtungen erregt werden und ihre Wirkung entfalten können, hrend dieselben bei der Applikation auf die Außenfläche des rzens zuerst getroffen werden und den diastolischen Stillstand beiführen, bevor es durch die Muskelwirkung zum systolischen lstand kommt. Benedicenti[2]) wiederholte diese Versuche mit rschiedenen Stoffen der Digitalingruppe, wie Digitalin, Scillain, rophantin, Convallamarin, und fand, daß der diastolische Still-

1) Jacobj u. Wybauw, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. XLIV. Bd. 368 u. 434. 1900.

2) Benedicenti, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. XLVII. Bd. S. 362.

stand kein dauernder ist, sondern nach wenigen Minuten von spontan eintretenden Pulsationen unterbrochen wird, die bald wieder aufhören, um dann von neuem aufzutreten. Die Pausen zwischen diesen Gruppen von Pulsationen sind meist gleich lang, und dieser Wechsel von diastolischen Stillständen und kräftigen, großen Pulsationen kann sich eine Zeitlang wiederholen, bis schließlich der diastolische Stillstand ein dauernder wird. Atropin bleibt auf alle diese Erscheinungen ohne Einfluß und hebt den definitiven Stillstand nicht auf. Es kann sich daher nicht um eine Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens handeln.

Meine Aufgabe bestand darin, diese Versuche am Säugetierherzen zu wiederholen. Ich habe mich aber nicht darauf beschränkt, verschiedene Stoffe der Digitalingruppe in dieser Richtung zu prüfen, sondern ich ließ auch mechanische, elektrische und chemische Reize auf die äußere Fläche des Herzens einwirken, um ihren Einfluß auf die Tätigkeit des letzteren kennen zu lernen.

2. Anordnung und Ausführung der Versuche.

Um die zu prüfenden Stoffe innerhalb des Pericardiums auf die Herzoberfläche zu applicieren, mußte durch ein Fenster in der Thoraxwand das Herz bloßgelegt und die Injektion in die Pericardialhöhle ausgeführt werden. Ich verfuhr bei der Operation ungefähr in derselben Weise wie François-Frank[1]) und Stefani[2]) am Hunde.

Bei Kaninchen wurde das Tier mit Urethan narkotisiert, welches den Blutdruck selbst in der tiefsten Narkose nicht wesentlich vermindert, dann auf einem Operationsbrett fixiert und nach passender Entfernung der Haare ein Hautschnitt in der Medianlinie des Halses gemacht. Nach Freilegung der linken Carotis und Einleiten künstlicher Respiration durchschnitt ich den Musc. pectoralis major ungefähr 1 cm von der Sternalinsertion entfernt, da ich beobachtet hatte, daß ein Schnitt an dieser Stelle die geringste Blutung veranlaßt. Dann bildete ich durch Auseinanderziehen und Zerreißen der Muskelfasern eine Oeffnung, welche bis auf die 2. und 3. Rippe reichte, schlang einen starken Faden um den vorderen, knöchernen Teil der 2. und 3. Rippe jeder Seite sowie zwei andere Fäden um das Brustbein, den einen zwischen der 1. und 2., den andern zwischen der 3. und 4. Rippe. Der Faden umschlingt sicher die

1) François-Frank, Travaux du Laboratoire de M. Marcy. Vol. III p. 107. 1877.

2) Stefani, Mem. letta all' Accad. med.-chir. di Ferrara il 9 luglio. 1878.

Arteria mammaria, auch wenn er wenig tief durch die Brusthöhle geführt wird, weil dieses Gefäß gleich nach dem Abgang von der Subclavia sich fest an die innere Seite der 1. Rippe anlegt, um dann an der inneren Fläche des Sternums zum Zwerchfell zu verlaufen. Nach diesen Unterbindungen, welche jede Blutung verhindern, entfernte ich mittelst einer starken Scheere die zwischen den Ligaturen liegenden Teile der Rippen und Rippenknorpel und des Brustbeins, so daß dadurch das Herz freigelegt wurde.

Für die Blutdruckmessung in der Carotis benutzte ich außer dem Quecksilbermanometer auch das Federmanometer von Fick, aus Gründen, auf die ich weiter unten zurückkomme.

Bei Katzen wurde die Operation in derselben Weise ausgeführt wie bei Kaninchen.

Bei Hunden wirkt das Urethan weniger narkotisierend als bei Kaninchen. Die Narkose wurde daher durch continuierliche Einatmung äthylätherhaltiger Luft eingeleitet und während der Operation unterhalten. In einzelnen Versuchen curarisirte ich die Tiere in der Weise, daß die willkürlichen Bewegungen zwar vollkommen aufgehoben waren, der Blutdruck aber keine nennenswerte Herabsetzung erfuhr. Ich wendete dazu gutes Calebassen-Curare an[1]). Außerdem wurden bei Hunden die Fäden nicht um die 2. und 3., sondern wegen der Lage des Herzens um die 4. und 5. Rippe geschlungen. Von den Ligaturen am Sternum wurde die eine zwischen der 3. und 4., die andere zwischen der 5. und 6. Rippe angelegt. Auch bei Hunden ist es nicht erforderlich, bei der Einführung der Fäden zu tief in die Brusthöhle einzudringen, weil auch hier die Arteria mammaria der 3. Rippe eng anliegt. Es ist zweckmäßig, nicht Tiere von mehr als 4 kg Körpergewicht zu wählen, weil das Herz bei größeren Tieren wegen der verhältnismäßig tieferen Lage schwerer zugänglich ist und die Injektion in das Pericardium sich weniger bequem ausführen läßt.

Für die Ausführung der Injektion in das Pericardium benutzte ich eine gewöhnliche Pravatz'sche Spritze, die eine sehr feine Nadel hatte, um eine möglichst kleine Einstichöffnung in das Pericardium zu erhalten und das Ausfließen der injicierten Flüssigkeit zu verhüten. Als Injektionsstelle wählte ich immer den der Herzbasis entsprechenden Teil, weil es an dieser Stelle am leichtesten gelingt, die Nadel in die Pericardialhöhle einzuführen, ohne den Herzmuskel

1) Vgl. Boehm, Das südamerikanische Pfeilgift Curare in chem. u. pharmak. Beziehung. Abhandl. der math.-phys. Klasse der k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. XXII. Bd. S. 199. 1895 u. XXIV. Bd. S. 1. 1897.

stärker zu berühren. Wenn man die Nadel dagegen in der Nähe der Herzspitze einsticht, so dringt sie wegen der Bewegungen der letzteren leicht durch das Myocardium und verursacht Verminderung der Zahl der Herzcontractionen und Sinken des Blutdrucks, Folgen, die allerdings nach der Entfernung der Nadel bald vorübergehen. Beim Einstich in das Pericardium und bei der Injection gibt man der Nadel eine horizontale Richtung, dadurch vermeidet man am leichtesten einen Stich in den Herzmuskel. Das läßt sich an kleineren Tieren, deren Herz zugänglicher ist, leichter ausführen, als an großen.

In dieser Weise ist es mir, außer die ersten Male, stets gelungen, mit Leichtigkeit die Nadel in die Pericardialhöhle einzuführen, ohne das Herz zu verletzen. Man braucht die Nadel nicht tief durch das Pericardium einzustechen; bei 3 mm gelingt die Injektion am besten. Ein Ausfließen der injicierten Flüssigkeit ist nicht zu befürchten. Nur wenn man die Injektion wiederholt und dabei mehrere nahe aneinander liegende Einstichöffnungen macht, können diese wegen der Elasticitätsverhältnisse des Pericardiums durch Zerreißen der Brücken zu größeren Öffnungen werden und zum Ausfließen von Flüssigkeit Veranlassung geben. Bei einiger Vorsicht ist es mir indessen gelungen, drei Injektionen hinter einander zu machen, ohne daß die Flüssigkeit ausfloß. Doch ist es zweckmäßiger, sich auf eine Injektion zu beschränken.

Außer an derartig bloßgelegten Herzen habe ich auch das Verfahren von Bock [1]) mit der Modification von Esslemont [2]) benutzt, um mit Hilfe des künstlichen großen Kreislaufes die Herztätigkeit unabhängig von Veränderungen der Gefäßweite beobachten zu können. Ich begann meine Versuche mit Reizungen der Herzoberfläche.

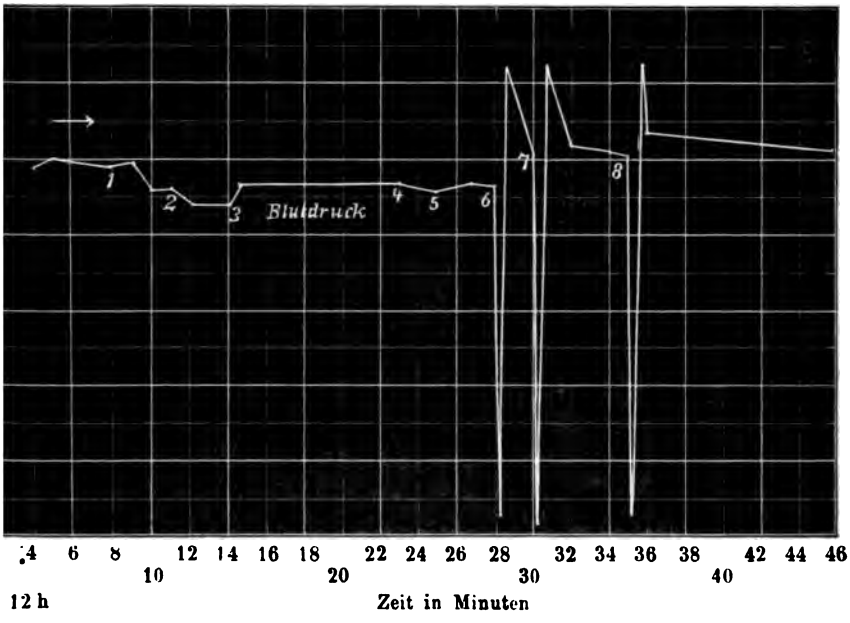
3. Elektrische Reizung der Herzoberfläche.

Für die Reizung benutzte ich ein Zink-Kohle-Element mit Chromsäure und einen gewöhnlichen Schlittenapparat. Die Elektroden bestanden aus Aluminium mit runder Spitze und wurden durch das Pericardium hindurch auf die Herzoberfläche applicierte. Eine Berührung der Herzoberfläche mit den stromlosen Elektroden blieb stets ohne jede Wirkung, selbst wenn dabei ein Druck mit den letzteren auf das Herz ausgeübt wurde. Um den Einfluß der Erregung der Hemmungsvorrichtungen bei der Reizung der

1) Bock, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. XLI. Bd. S. 158. S. 1898.
2) Esslemont, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. XLVI. Bd. S. 197. 1901.

Herzoberfläche auszuschließen, machte ich dieselben durch Injektion von Atropin in das Pericardium oder in eine Vene unerregbar. Die Vagi wurden am Halse bloßgelegt, und durch Reizung ihrer peripheren Stümpfe überzeugte ich mich von der Unerregbarkeit der Hemmungsvorrichtungen und nahm dann erst die Reizung der Herzoberfläche vor. Die folgenden Beispiele von Diagrammen zeigen die Resultate solcher Versuche.

. Versuch. Kaninchen von 1850 g Körpergewicht, ♂; 2,5 g Urethan.



4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46

12 h Zeit in Minuten

ei 1. Injektion von 20 mg Atropin in das Pericardium, Blutdruck fast unverändert.

ei 2. Durchschneidung der Vagi am Halse.

ei 3. Periphere Vagusreizung bei 5 cm Rollenabstand während 18 Sek. Blutdruck fast unverändert.

ei 4. Periphere Vagusreizung bei 3 cm Rollenabstand während 10 Sek. Blutdruck fast unverändert.

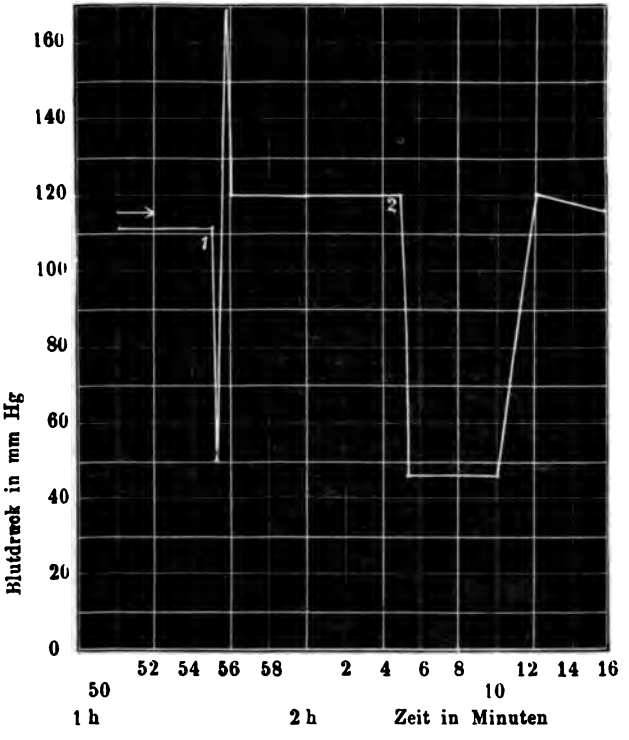
ei 5. Periphere Vagusreizung bei 0 cm Rollenabstand während 20 Sek. Blutdruck fast unverändert.

ei 6. Direkte Reizung des mittleren Teiles der Herzoberfläche bei 5 cm Rollenabstand während 5 Sek.

ei 7. Direkte Reizung der Herzoberfläche an der Herzspitze bei 5 cm Rollenabstand während 5 Sek.

ei 8. Direkte Reizung der Herzoberfläche an der Atrioventricular-Grenze bei 5 cm Rollenabstand während 5 Sek.

2. Versuch. Kaninchen. Körpergewicht 2050 g, ♂; 3 g Urethan; 1·5 mg Atropin intravenös.



Bei 1. Direkte Reizung des Herzens bei 2 cm Rollenabstand während 16 Sek.

Bei 2. Direkte Reizung des Herzens bei 0 cm Rollenabstand während 18 Sek.

Nachdem in diesen Versuchen die Hemmungsvorrichtungen vollständig gelähmt waren, verursacht die Reizung der Herzoberfläche an allen Stellen ein jähes Absinken des Blutdrucks, worauf dieser beim Aufhören der Reizung sofort wieder steigt. Nur im zweiten Versuch nach der zweiten Reizung mit einem sehr starken Strom bei 0 cm Rollenabstand während 18 Sekunden dauert die Drucksenkung 5 Minuten, um dann wieder bis zur Norm anzusteigen.

Die Ursache dieser plötzlichen Drucksenkung bei der elektrischen Reizung der Herzoberfläche hängt nicht von einer Wirkung der Hemmungsvorrichtungen ab, da diese durch das Atropin

lähmt sind. Man muß daher annehmen, daß es sich entweder n eine Wirkung auf den Muskel oder auf die musculomotorischen erven handle.

Reizung der Herzoberfläche mit Senföl und Campher.

In einer verschlossenen Flache schüttelte ich 50 ccm Kochsalzung von 7 pro Mille mit 5 Tropfen Senföl, bis das letztere zu hr kleinen Tröpfchen zerteilt war. Bei der Injektion von 1 ccm eser Flüssigkeit in die Pericardialhöhle blieben Pulsfrequenz, Pulslum und Blutdruck ganz unverändert. Nur unmittelbar nach der jektion erfolgt eine geringe, kurz dauernde Drucksenkung. Aus esen Versuchen folgt, daß die Herzoberfläche gegen derartige tritive und funktionelle Reizungen sehr wenig empfindlich ist.

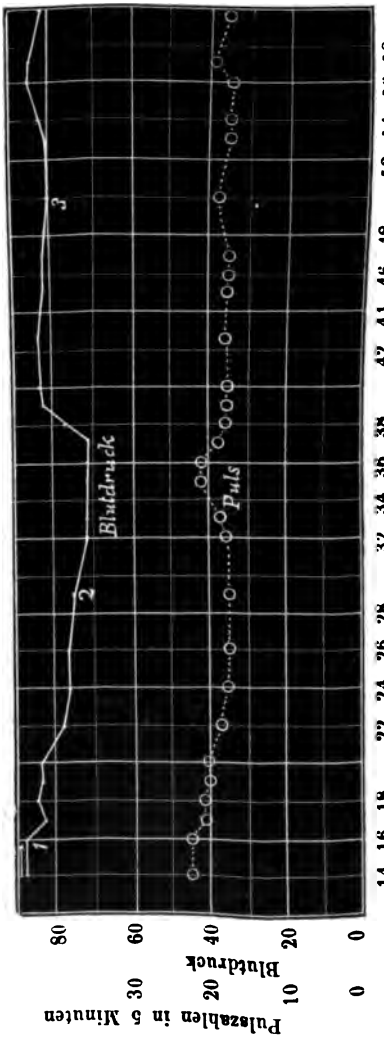
Den Campher wandte ich in verschiedener Form an, zunächst e das Senföl in physiologischer Kochsalzlösung verteilt, dann als ie mit Hilfe von Gummi bereitete Emulsion und endlich als Lösung tweder in physiologischer Kochsalzlösung mit oder ohne Zusatz n ein wenig Alkohol oder in Olivenöl. Der Campher ist in Wasser ar nicht löslich, aber dieses absorbiert eine kleine Quantität seiner ampfe, und eine solche in der Wärme mit Campher gesättigte ysiologische Kochsalzlösung benutzte ich, wenn ich keinen Alkol als Lösungsmittel zusetzte.

Nach der Injektion dieser campherhaltigen Flüssigkeiten war e Wirkung auf das Herz eine sehr geringe. Nur das Campheröl wirkte eine Druckerhöhung von wenigen Millimetern, während s reine Olivenöl vorher eine kleine Erniedrigung hervorgerufen tte. Dabei machte ich die Beobachtung, daß in allen Versuchen ter dem Einfluß des Camphers die Herzarbeit gleichsam an Klarit gewann, indem das Kymographion die systolischen und astolischen Phasen deutlicher markierte.

5. Einwirkung von Chlornatrium- und Chlorkaliumlösungen auf die Herzoberfläche.

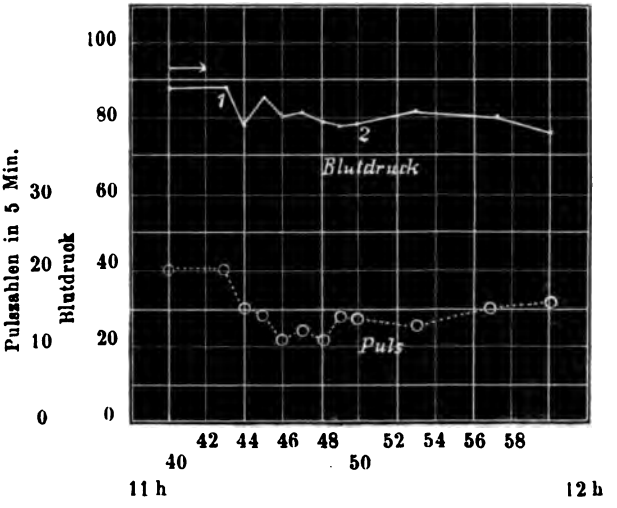
Ich wandte zum Vergleich von beiden Salzen äquimoleculare sungen an. Die nachstehenden Diagramme veranschaulichen die t der Ausführung derselben und die erhaltenen Resultate.

3. Versuch. Kaninchen von 2080 g, ♀, Urethan 3 g.



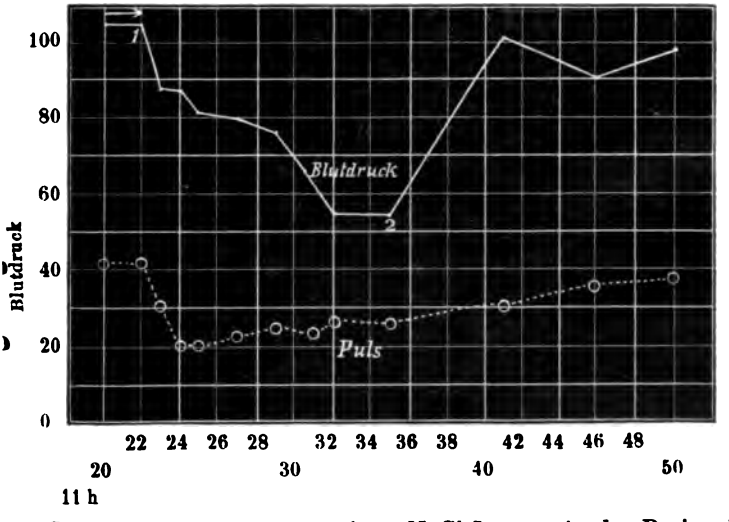
Bei 1. Injektion von 1 ccm NaCl-Lösung von 11,7 Proz.
Bei 2. Injektion von 1 ccm NaCl-Lösung von 23,4 Proz.
Bei 3. Injektion von 1 ccm NaCl-Lösung von 23,4 Proz.

4. Versuch. Kaninchen von 2300 g, ♂; Urethan 3 g.



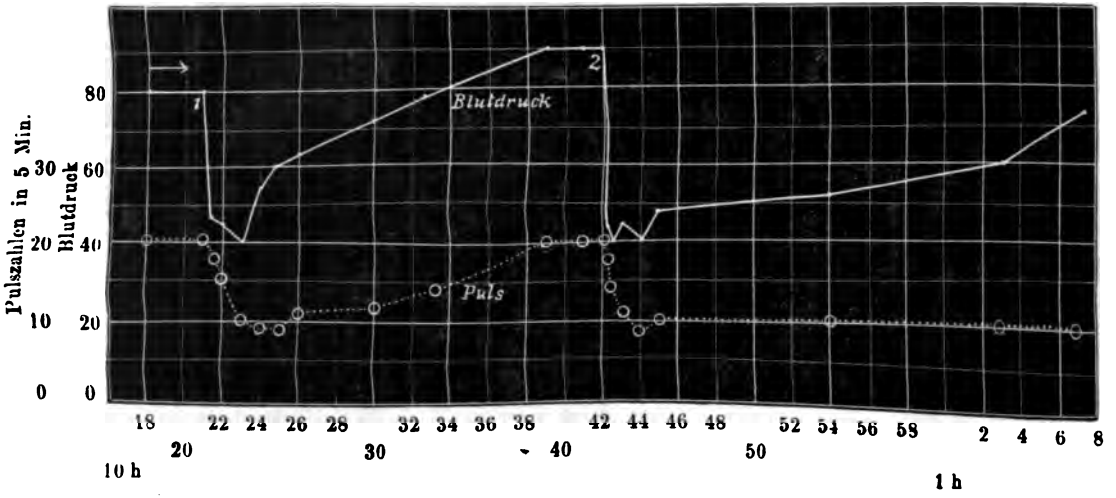
1. Injektion von 1 ccm NaCl-Lösung von 30 Proz. in das Pericardium.
2. Aus dem Pericardium wurden 2,1 ccm Flüssigkeit entleert.

5. Versuch. Kaninchen von 2500 g, ♂; Urethan 4 g.



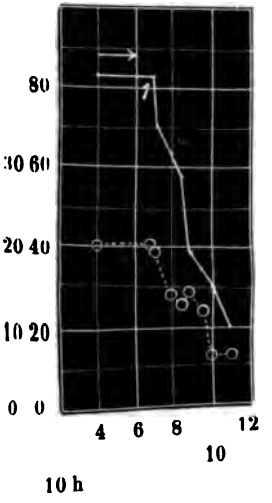
1. Injektion von 1 ccm gesättigter NaCl-Lösung in das Pericardium.
2. Aus dem Pericardium entzogen 4,5 ccm Flüssigkeit.

6. Versuch. Kaninchen von 2250 g, ♀; Urethan 3 g.



Bei 1. Injektion von 1 ccm KCl-Lösung von 0,88 Proz. in das Pericardium.
Bei 2. Injektion von 1 ccm KCl-Lösung von 1,20 Proz. in das Pericardium.

7. Versuch. Kaninchen, 1770 g, ♀; Urethan 2,5 g.



Bei 1. Injektion von 1 ccm KCl-Lösung von 14,9 Proz. in das Pericardium.

Überblickt man die Resultate dieser Versuche, so ergibt sich auffallend große Unterschied zwischen dem Chlornatrium und Chlorkalium. Eine physiologische Kochsalzlösung von 0,7 Proz., prechend 0,12 g-Molecüle NaCl im Liter, ist auch an der Oberhe des Herzens ganz indifferent, wie ich mich überzeugt habe, irend im Versuch 5 eine Chlorkaliumlösung von 0,88 Proc., die g-Molecüle KCl im Liter enthält, in der kleinen Menge von m eine sehr starke Wirkung hervorbringt. Der Blutdruck sinkt rt von 80 mm Hg auf 47 mm und dann weiter auf 40 mm. Dann t er sich wieder und übersteigt in kurzer Zeit die Norm um 10 mm. ichzeitig mit der Erniedrigung des Blutdrucks erfolgt eine Verderung der Pulsfrequenz um mehr als den halben Betrag und cht sich dann zusammen mit dem Blutdruck wieder aus. Eine tere Injektion von 1 ccm einer 1,2prozentigen Lösung, entsprend 0,16 g-Molecüle KCl im Liter, bringt die gleiche Wirkung vor, nur kommt die nachträgliche Blutdrucksteigerung hier langer zustande, als nach der Anwendung der kleineren Gabe.

Concentriertere Lösungen von Chlornatrium, die wie Versuch 3 im Liter 2 und 4 g-Molecüle NaCl enthalten, haben ler Menge von 1 ccm nur einen unwesentlichen Einfluß auf die ztätigkeit. Im Versuch 4 hat 1 ccm einer Lösung von 30 Proc., prechend 5 g-Molecüle NaCl im Liter, nur eine mäßige Erlrigung des Blutdrucks zur Folge. Die gesättigte Lösung in such 5 verursachte eine Blutdrucksenkung von 112 mm auf 55 mm Dabei war das Pericardium stark ausgedehnt. Nachdem aus mittels eines Röhrchens 4,5 ccm Flüssigkeit entleert war, die Chlornatrium dem Herzen entzogen hatte, stieg der Druck sofort auch der Puls begann frequenter zu schlagen. Ich vermute er, daß die Drucksenkung und die Verlangsamung der Pulsuenz von dem Druck der in der Pericardialhöhle angesammelten ssigkeit auf das Herz abhängig war.

Ganz anders wirken concentriertere Chlorkaliumlösungen. einer Lösung, welche im Liter 149 g, entsprechend 2 g Molecüle , enthielt, brachte 1 ccm im Versuch 7 sofort Herzstillstand und des Tieres hervor. Um die gewöhnliche lähmende Wirg der Kaliumsalze auf das Herz kann es sich dabei kaum deln, weil das Sinken des Blutdrucks zu plötzlich eintritt. Vielht handelt es sich dabei um eine ähnliche Wirkung wie bei den fen der Digitalingruppe. Damit würde die Tatsache übereinmen, daß kleinere Gaben von Kaliumsalzen bei der Einspritzung das Blut eine Steigerung des Blutdrucks hervorbringen, wie

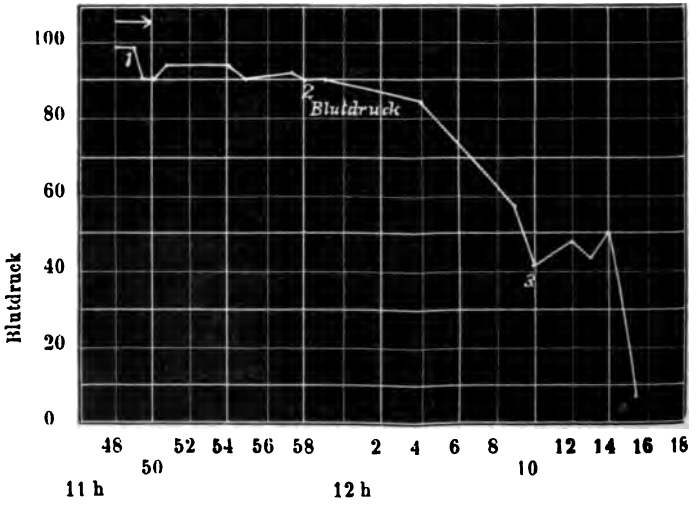
dieses von Traube, Mickwitz[1]), Aubert und Dehn[2]), sowie Curci[3]) beobachtet ist.

6. Wirkungen des Helleboreïns, Digitalins und Bufotalins bei der Applikation auf die Herzoberfläche.

In diesen Versuchen hatte ich die Beobachtung gemacht, daß in Folge der Veränderungen der Herztätigkeit nach der Injektion der genannten Stoffe in die Pericardialhöhle die Pulsationen vom Quecksilbermanometer nicht sicher aufgezeichnet werden. Ich wandte daher neben diesem auch das Federmanometer von Fick an, indem ich beide Manometer mittels eines T-Rohres mit der Carotis verband. Das von mir angewandte Helleboreïn und Digitalin waren Handelspräparate. Das Krötengift Bufotalin war ein von Dr. Faust[4]) dargestelltes Präparat. Ich überzeugte mich, daß die Injektion von Wasser in der den eingespritzten Lösungen entsprechenden Menge ohne Einfluß auf die Herztätigkeit ist.

Als Beispiele der von mir ausgeführten Versuche dienen die folgenden Diagramme.

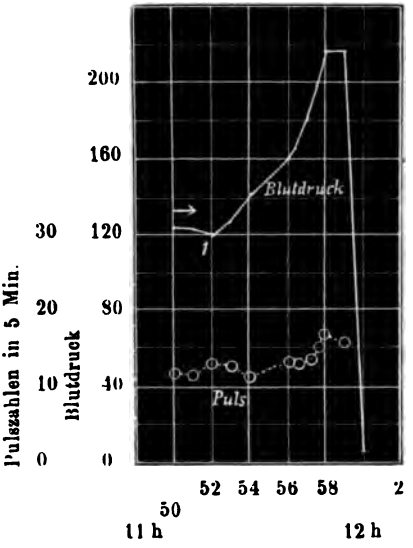
8. Versuch. Kannichen von 2050 g, ♂; Urethan 3 g.



Bei 1. Injektion von 2,7 mg Helleboreïn in das Pericardium.
Bei 2. Injektion von 2,7 mg Helleboreïn in das Pericardium.
Bei 3. Injektion von 2,7 mg Helleboreïn in das Pericardium.

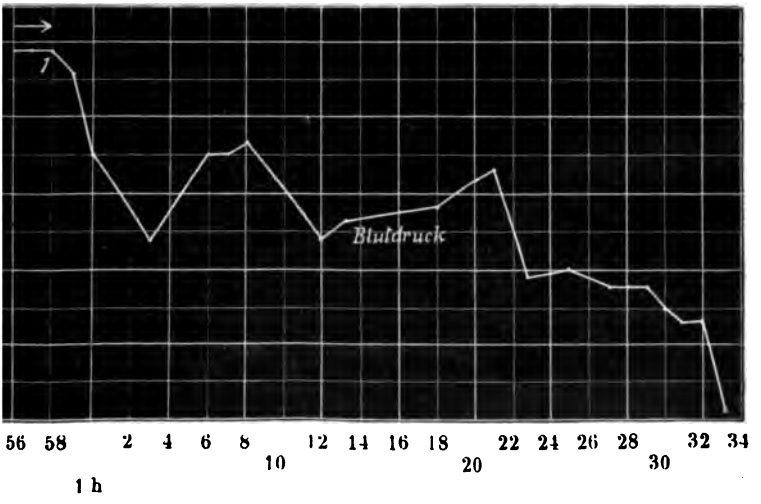
1) Mickwitz. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
2) Aubert u. Dehn, Pflügers Archiv. IX. Bd. 1874.
3) Curci, Ann. di chim. e farmac. Sér. IV. vol. III. p. 337. 1886.
4) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. XLVII. Bd. S. 278. 1902.

9. Versuch. Kaninchen von 3650 g, ♂; curarisiert.



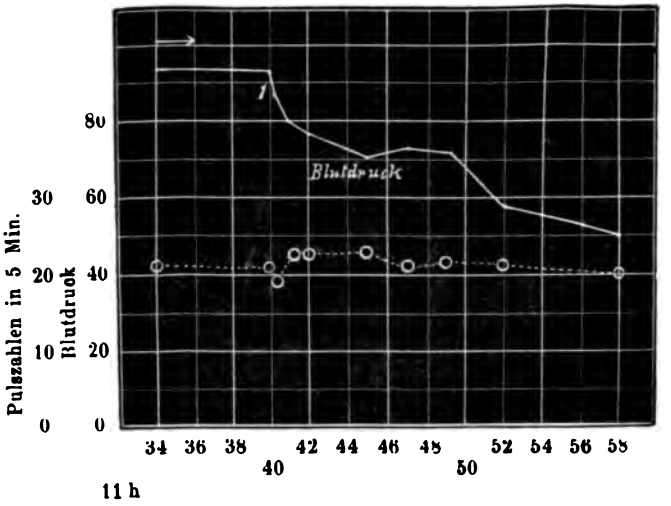
i 1. Injektion von 100 mg Helleboreïn in das Pericardium.

rsuch. Hund von 5270 g, ♂, curarisiert; Operation nach Bock.



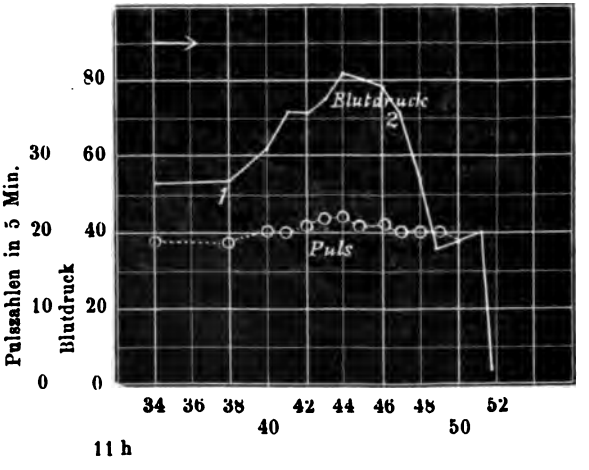
Injektion von 10 mg Digitalin, zum Teil in Wasser verteilt, in das Pericardium.

11. Versuch. Kaninchen von 1900 g, ♂; Urethan 3 g



Bei 1. Injektion von 2,4 g Bufotalin in das Pericardium.

12. Versuch. Kaninchen von 1550 g, ♀; Urethan 2 g.



Bei 1. Injektion von 2,4 mg Bufotalin in das Pericardium.
Bei 2. Injektion von 2,4 mg Bufotalin in das Pericardium.

In den Versuchen 8, 10 und 11 tritt nach der Einspritzung vc Helleboreïn, Digitalin und Bufotalin von vorn herein ein Sink des Blutdrucks ein. In den Versuchen 8 und 10 kommt es au bald zum Herzstillstand. Es handelt sich also hier sicherlich u das Zustandekommen einer diastolischen Stellung und um einen b

darauf folgenden diastolischen Stillstand des Herzens. Bevor dieser zu stande kam, trat eine Unregelmäßigkeit der Pulse ein, indem auf 3—4 sehr kleine, nahe aneinander liegende Schläge ein großer folgte mit stark ausgesprochener Diastole und Systole. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es sich hier um die gleiche Wirkung am Säugetierherzen handelt, wie sie zuerst am Froschherzen beobachtet und genauer untersucht ist.

Anders gestaltet sich die Wirkung in den Versuchen 9 und 12 nach Helleborein und Bufotalin. Hier kommt zuerst eine Steigerung des Blutdrucks zu stande, wie bei der Injektion dieser Substanzen in das Blut oder bei Applikationen in anderer Weise, so daß das Gift zuerst mit den inneren Teilen des Herzens in Berührung kommt. In Versuch 9 stieg der Druck nach 100 mg Helleborein von 135 mm Hg auf 170 mm, dann kam es plötzlich zum Herzstillstand. Doch habe ich in einem Versuche die Blutdrucksteigerung auch nach 5 mg Helleborein eintreten sehen. Bei einem Hunde bewirkten 100 mg eine Erhöhung des Druckes von 120 mm auf 220 mm und dann plötzlichen Herzstillstand. Bei einem Kaninchen verursachten 5 mg Digitalin anfangs eine geringe Steigerung und dann eine Abnahme des Blutdrucks, ohne daß es zum Herzstillstand kam. In diesen Fällen ist also infolge rascheren Eindringens dieser Stoffe in die inneren Schichten des Herzmuskels die gleiche Wirkung zu stande gekommen, wie nach den gewöhnlichen Applikationsweisen dieser Stoffe.

Was das Wesen dieser eigenartigen, einer aktiven Diastole[1]) gleichenden Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe auf die oberflächlichen Teile des Herzmuskels von Fröschen und Säugetieren betrifft, so läßt sich vorläufig etwas Sicheres darüber nicht angeben. Ob eine aktive Diastole des Herzens existiert und ob sie mit dieser zusammenhängt, müssen weitere Untersuchungen ergeben. Sicher ist, daß diese Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe auf die diastolische Stellung des Herzens auch für die Physiologie des Herzens von großer Bedeutung sein wird.

1) Über die aktive Diastole des Herzens vergl.: Luciani, Ber. der math.-physik. Kl. d. K. sächs. Ges. der Wissensch. zu Leipzig. XXV. Bd. S. 11. 1873. — Goltz und Gaule, Pflügers Archiv. XVII. Bd. S. 100. 1878. — Moens, Pflügers Archiv. XX. Bd. S. 517. 1879. — de Jager, Pflügers Arch. XXX. Bd. S. 506. 1883. — Rolleston, Journ. of Physiol. vol. VIII. p. 235. 1887. — Gaule, Zentralbl. f. Physiol. 1890. S. 617. — Mink, Zentralbl. f. Physiol. 1890. S. 569. — Stefani, Accad. med.-chir. di Ferrara. 9. luglio. 1878. Arch. italien. de Biolog. vol. XVIII. p. 119. 1893. — Stefani e Gallerani, Arch. italien. de Biolog. vol. XII. p. 1. 1889.

XIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

8. Über die Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure.

Von

Dr. Karl Tollens.

In den letzten Jahren haben die zu Desinfektionszwecken gebrauchten Cresolpräparate eine immer ausgedehntere Verwendung gefunden, sodaß sie die Carbolsäure mehr und mehr zurückgedrängt haben. Ja man geht in neuster Zeit sogar damit um, für das niedere Heilpersonal an Stelle der Carbolsäure den Liquor Cresoli saponatus offiziell einzuführen. Der Grund für diese Bevorzugung dürfte vor allem darin zu suchen sein, daß man bei der tatsächlich ja allem Anscheine nach vorhandenen höheren Desinfektionskraft der Cresole dieselben im Allgemeinen gleichzeitig für nicht unerheblich weniger giftig, als die Carbolsäure ansieht, obgleich an sich ein solches Verhalten nicht gerade zu erwarten ist, da man doch gewiß keinen Grund hat, anzunehmen, daß von zwei baktericiden, chemisch einander so nahestehenden Protoplasmagiften das besser desinfizierende das für höhere Organismen weniger giftige sei.

Man wird deshalb erwarten, daß für diese Auffassung der geringeren Giftigkeit der Cresole in der Literatur sehr überzeugende, tatsächliche Beweise vorliegen. Das ist indessen keineswegs der Fall. Im Gegenteil. Bezieht man in den betreffenden, später näher zu besprechenden Arbeiten die Giftigkeit der untersuchten Präparate direkt auf den wirksamen Bestandteil, das Cresol, und vergleicht dann die Ergebnisse mit der Giftigkeit der Carbolsäure, so ergibt sich die der ursprünglichen Überlegung entsprechende Tatsache, daß ein Grund zur Annahme einer solchen Verminderung der Giftwirkung bei den Cresolen, so vorteilhaft sie auch für ihre praktische Verwertung wäre, in Wirklichkeit nicht besteht. Zudem ist die

Zahl derjenigen Untersuchungen, welche einen klaren Einblick in die Giftigkeitsverhältnisse der fraglichen Verbindungen zu einander bieten, eine recht geringe. Denn vielfach wurden für solche Versuche die in der Praxis gebräuchlichen Rohcresolpräparate verwendet, und es wurde dabei nicht berücksichtigt, daß erstens deren Zusammensetzung aus den drei Isomeren, dem ortho-, para- und meta-Cresol in ihren Mengenverhältnissen durchaus nicht konstant ist, daß zweitens aber die einzelnen Isomeren ihrer Giftigkeit nach sicher verschieden sind.

Eine Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse bei diesen nur dem Namen nach gleichen Präparaten ist deshalb auch gar nicht zu erwarten.

Eine planmäßige, systematische Untersuchung dieser Frage hat eigentlich nur Meili[1]) ausgeführt, der an einer langen Reihe von Kaninchenversuchen in einwandsfreier Weise zunächst die Giftigkeit der einzelnen isomeren Cresole feststellt und dann beim Vergleich mit Carbolsäure zu folgenden Schlüssen kommt, die allein eine gesicherte Grundlage abgeben:

1. Meta-Cresol ist etwas weniger giftig als Carbolsäure, die tödliche Dosis pro kg Kaninchen beträgt: 0,5 g.

2. Carbolsäure ist etwas giftiger als meta-Cresol, aber weniger giftig als ortho- und para-Cresol. Tödliche Dosis: 0,5 g.

3. Ortho-Cresol ist deutlich giftiger als meta-Cresol und Carbolsäure, weniger giftig als para-Cresol. Tödliche Dosis: 0,45 g.

4. Para-Cresol ist der giftigste aller 4 Körper und entschieden giftiger als Carbolsäure. Tödliche Dosis: 0,3 g pro kg Körpergewicht.

Von sonstigen Untersuchungen über die Giftigkeitsverhältnisse sind selbstverständlich nur diejenigen zu verwerten, bei welchen sich eine Angabe der Dosis pro g oder kg des Körpergwichts je nach der Tierart findet. Für die Carbolsäure liegt die tödliche Dosis, auf diese Weise ermittelt, nach Hoffmann[2]) und Husemann[3]) bei 0,5 g pro kg für das Kaninchen, nach Hoffmann und Tauber[4]) bei 0,55 g, nach Hammerl[5]) bei 0,5 g pro kg.

1) Meili, Dissertation. Bern 1891.

2) Hoffmann, Dissertation. Dorpat 1866.

3) Husemann, Deutsche Klinik. 1870. Toxikologische Studien über Carbolsäure und Cresol.

4) Tauber, Dieses Archiv. Bd. XXXVI.

5) Hammerl, Archiv f. Hygiene. Bd. XXI.

Sackowsky[1]) gibt für das Kaninchen 0,45 g an. Für die Maus nehmen Schirrmayer[2]) 0,56 mg pro g (= 0,56 g pro kg), Hirschel[3]) 0,35—0,4 g pro kg an. Das Meerschweinchen hat Hammerl mit 0,5 g pro kg töten können, sodaß danach im allgemeinen 0,5 g pro kg als tödliche Dosis anzunehmen wäre. Auffallend ist die Empfindlichkeit der Katze für Carbolsäure, welches Tier nach Hoffmann und Husemann bei 0,12—0,088 g bereits erliegt. Weiter gibt Gerlach im allgemeinen 0,3, Küster[4]) 0,36—0,5 g Carbolsäure als tödliche Dosis für Tiere an; die Angaben über die für den Menschen tödliche Dosis sind so verschieden, und es hängen die angegebenen Dosen von so vielen anderen, unberechenbaren Umständen ab, daß hier eine präcise Zahlenangabe nicht wohl möglich ist.

Viel unvollständiger sind die Angaben über das Cresol und seine Präparate. Hammerl bezeichnet 0,5 des Tricresols, d. h. eines in seiner Zusammensetzung aus den drei isomeren Cresolen nicht genauer bekannten Gemisches, als die tödliche Dosis für Kaninchen. Schirrmeyer setzt für verschiedene Cresolpräparate eine mittlere Dosis von 0,5 fest als tödliche Dosis für die Maus: Cresol Rasching (Cresolgemenge), Solveol (Lösung von Cresolen in kreosotinsaurem Natron), Cresol Nördlinger (ortho-Cresol). Schütz[5]) konnte mit 0,75 g m. Cresol ein Meerschweinchen nicht töten. Hüppe[6]) hält das Cresol, wohl Tricresol, für ebenso giftig wie Carbolsäure.

Nach diesen Angaben, so dürftig sie sind, namentlich aber auf Grund der Meilischen Untersuchungen kann somit, wie man sieht, von einer geringeren Giftigkeit des Cresols nicht wohl die Rede sein. Für den Menschen einigermaßen zuverlässige Dosen zu berechnen, ist mir hier aus denselben Gründen ebensowenig wie bei der Carbolsäure gelungen.

Wenn man allerdings die gebräuchlichen Desinfektionslösungen des Carbols und der Cresolpräparate, welche die gleiche desinficierende Wirkung haben sollen, einander gegenüberstellt und dann ihre Giftwirkung auf ihre Desinfektionsfähigkeit bezogen vergleicht, wie es vielfach geschieht, kann man allerdings zu anderen

1) Sackowsky, Schmidts Jahrbücher. 194. S. 3.
2) Schirrmayer, Archiv f. Hygiene. Bd. XXV.
3) Hirschel, Zeitschrift f. Hygiene. 1891.
4) Küster, Schmidts Jahrbücher. 194. S. 3.
5) Schütz, Dissertation. Halle 1891.
6) Hüppe, Berl. klin. Wochenschr. 1891. XXVIII. 45.

Resultaten gelangen. Aber das ist doch ein für eine richtige Beurteilung der Giftigkeit verschiedener Substanzen nicht wohl angängiges Verfahren, vielmehr muß daran festgehalten werden, daß der Gehalt an dem wirksamen Bestandteile, dem Cresol, als Grundlage des Vergleiches dient. Würde man zum Beispiel bei der gewöhnlich benutzten 3proz. Carbollösung und 1 pro Mille Sublimatlösung nach obiger Berechnungsart verfahren, so könnte man zu dem Schlusse kommen, daß, da in 100 g des ersteren die Maximallosis 30 mal, in 100 g des zweiten nur 5 mal enthalten ist, das Sublimat als 6mal weniger giftig anzusehen sei, als Carbolsäure. Trotzdem gegen einen solchen Schluß energischer Widerspruch entstehen würde, hat man aber zu Gunsten des Cresoles derartige Rechnungen machen zu dürfen geglaubt.

Jedenfalls dürfte aus dem Angeführten hervorgehen, daß eine erneute, systematische, nach einheitlicher Methode durchgeführte, vergleichende Untersuchung über die Giftigkeit und pharmakologische Wirkung des Phenoles und der Cresole, wie sie im Folgenden mitgeteilt werden soll, jetzt, wo man die Cresole zu einer so ausgedehnten Anwendung heranzuziehen gedenkt, als Ergänzung zu der Arbeit Meilis geboten erschien.

Als Tierobjecte wurden in erster Linie der Frosch — Rana esculenta, Straßburger Winterfrösche derselben Sendung und Jahreszeit — und die weiße Maus benutzt. Die Verwendung dieser beiden kleinen Versuchstiere hat den Vorteil, daß sie, da sie in größerer Zahl jederzeit beschafft werden können, eine genaue Bestimmung der tödlichen Dosen besser ermöglichen, als die größeren Versuchstiere, zudem einen Vergleich mit gleichartigen Untersuchungen anderer Substanzen, wie sie z. B. Hayashi vor kurzem hier über die Isoxime ausführte, gestatten.

Zur Ergänzung der an Mäusen gewonnenen Resultate wurden endlich auch noch Versuche an Katzen angestellt.

Untersucht wurden zunächst die Carbolsäure und die drei isomeren Cresole, die uns in völliger Reinheit mit constantem Schmelzpunkte die Kahlbaumsche Fabrik in Berlin lieferte. Die Carbolsäure wurde in 5 proz. wässeriger Lösung für den Frosch, in 2.5 proz. Lösung für die Maus und die Katze benutzt. Die Lösungen der Cresole wurden entsprechend der Löslichkeit der Substanzen in Wasser hergestellt, d. h. o. Cresol 2 Proz., p. Cresol 1.8 Proz., m. Cresol 0.53 Proz., und so verwandt.

Im Hinblick auf die für die Praxis wichtigen Seifencresole und ähnliche Präparate wurde auch die Giftwirkung der Natronverbin-

dungen obiger Stoffe festgestellt, da es nicht ausgeschlossen erschien, daß diese durch Veränderung der Löslichkeitsverhältnisse und damit der Resorptions- und Diffusionsbedingungen in ihrer Wirksamkeit Abweichungen von den freien Verbindungen zeigten, wie dies z. B. auch Husemann[1]) angiebt. Die Angaben über die Concentration der verwendeten Lösungen finden sich bei den entsprechenden Versuchen.

Aus praktischen Gründen wurden die Cresollösungen in möglichster Concentration verwandt, um jedesmal in möglichst wenig Flüssigkeit möglichst viel wirksame Substanz zu haben, damit so die Unannehmlichkeit, den kleinen Versuchstieren ein unbequem großes Quantum injicieren zu müssen, wenigsten auf das am schwersten lösliche m-Cresol beschränkt werden konnte. Daß dabei stark verschiedene Concentrationen mit in Kauf genommen werden mußten, durfte unberücksichtigt bleiben, nachdem durch eine hinreichende Reihe von Versuchen festgestellt war, daß Verlauf und Ausgang der Vergiftung mit genannten Stoffen lediglich durch die Höhe der Giftdosis bedingt wird, von der Concentration der Injectionsflüssigkeit aber nicht merkbar abhängt. Die Giftlösungen wurden immer subcutan beigebracht, Fröschen vom Rachen aus mit einer stumpfen Kanüle in den unteren Bauchlymphsack, Mäusen und Katzen unter die Bauchhaut. Man macht es durch diese Applicationsart den Fröschen unmöglich, sich durch Pressen oder Würgen eines Teiles der Substanz zu entledigen; bei der Maus vermeidet man directe, locale Wirkungen auf das Rückenmark, die bei der Injection an anderen Stellen, vor allem am Rükken bei der Flüchtigkeit der Verbindungen wohl denkbar wären.

Um den Tieren in ihrer Erholung und in der Ausscheidung des Giftes möglichst günstige Bedingungen zu bieten, wurden die kranken Frösche mehrere Male täglich mit frischen Wasser versehen; die Mäuse wurden bei einer Temperatur von 25—29 Grad in Wärmekästen aufbewahrt. Diese Maßnahmen erwiesen sich als sehr nützlich, und sie sind bei Fröschen, bei denen sich die Giftwirkung über mehrere Tage erstreckt, durchaus nötig, um die Tiere vor sonst leicht eintretenden anderweitigen, schädigenden Einflüssen zu schützen. Auch für Mäuse ist die erwähnte Vorsichtsmaßregel entschieden angezeigt, da uns zu Anfang mehrere nach sicher nicht tödlichen Dosen zu Grunde gegangen sind, offenbar, weil sie vom Gift gelähmt, infolge Aufgabe ihres kauernden Sitzes im Freien allzugroße Wärmeabgabe erlitten hatten.

1) Vergl. S. 222 Anm. 3.

Die im Folgenden gemachten Zahlenangaben beziehen sich bei Mäusen und Fröschen stets auf mgr. der reinen Substanz, sowie auf gr. Körpergewicht und zeigen ebenso wie seinerseits die Untersuchungen Hayashis über die cyclischen Isoxime, daß sich unter zweckentsprechenden Bedingungen auch die weiße Maus vorzüglich zu solchen Toxicitätsbestimmungen eignet.

I. *Versuche an Fröschen.*

Wirkung der Carbolsäure (5proz. wässerige Lösung).

Bringt man Fröschen als eben wirksame Dosis 0,05 mg Carbolsäure auf je 1 g Körpergewicht in den unteren Bauchlymphsack, so stellen sich 5—10 Minuten nach der Injektion vermehrte Hautsekretion und beginnende Reflexsteigerung ein. Wenig später, oft gleichzeitig, verliert der Frosch an Initiative und läßt ein leichtes Nachlassen in der Exaktheit coordinierter Bewegungen bemerken. Nach 20 Minuten ist die Reflexsteigerung sehr stark ausgeprägt, während weitere Lähmungserscheinungen außer etwas Ungeschicklichkeit namentlich im Umdrehen nicht aufgetreten sind. Der Frosch sitzt mit angespannter, fortwährend vibrierender Muskulatur da; jeder Reiz löst ein heftiges Zittern des ganzen Rumpfes und lebhaftes Springen aus. Ab und zu lassen sich einige krampfhafte Zuckungen der Extremitäten bemerken. Nach 60 Minuten etwa beginnt die Reflexsteigerung abzusinken; nach 24 Stunden ist der Frosch wieder normal.

Auf Injektion von 0,075 mg wird das Vergiftungsbild von denselben Erscheinungen, vermehrter Hautsekretion und Reflexsteigerung, eingeleitet. Von Anfang an aber tritt die Herabsetzung der Beweglichkeit mehr hervor. Dazu erscheint der Frosch benommen und verliert mehr und mehr die Intention zu willkürlichen Bewegungen. Etwa 15 bis 20 Minuten nach der Injektion beginnen Krampferscheinungen, die bei der Dosis von 0,05 nur durch einige Zuckungen angedeutet waren. Eingeleitet werden die Krämpfe gewöhnlich durch ein eigentümliches Nicken mit dem Kopfe. Dann folgen häufige, durch Reflexwirkung außerordentlich zu verstärkende Zuckungen mit den Extremitäten, die nach weiteren 2—3 Minuten eigentlichen Anfällen von klonischen Spreitzkrämpfen Platz machen. Wirkliche tetanische Krämpfe wurden bei der Carbolsäurevergiftung niemals beobachtet. Mittlerweile hat sich die allgemeine, centrale Lähmung langsam gesteigert. Der Frosch vermag sich nicht mehr herumzudrehen und kann nicht mehr springen. Schmerzhaften Reizen versucht er sich noch durch Fortkriechen zu entziehen. Augenscheinlich besteht auch ein ziemlich hoher Grad von Anästhesie. Die Reflexsteigerung ist noch deutlich nachweisbar. 50 Minuten nach der Injektion werden die klonischen Zuckungen seltener und weniger heftig. Lähmungserscheinungen und Reflexerhöhung bestehen nebeneinander noch fort. 70 Minuten nach der Injektion liegt der Frosch meist ruhig mit schlaff fortgestreckten Extremitäten gelähmt da, doch können auch jetzt noch sehr lebhafte Reflexzuckungen ausgelöst werden. Die Erholung dauert 2—3 Tage, inner-

halb welcher die Reflexsteigerung allmählich absinkt, und die Beweglichkeit langsam zurückkehrt. Hat er sich erholt, so bleibt der Frosch auch dauernd gesund.

Steigert man die Dosis auf 0,1 mg pro g Körpergewicht, so setzen die Krämpfe einige Minuten früher ein, treten viel heftiger auf, dauern dafür aber nicht so lange. Die einzelnen Anfälle fließen bald zu einer ununterbrochenen Reihe von Krämpfen zusammen, die aber auch hier nichts Tetanisches haben. Ebenso ist die Lähmung stärker ausgesprochen, so daß nur unbedeutende Exkursionen mit den Beinen, oder nur kraftlose Versuche zum Umdrehen aus Rückenlage gelegentlich gemacht werden. Etwa 1 Stunde nach der Injektion liegt der Frosch mit nur ganz spärlichen Zuckungen, fast völlig gelähmt, mit etwas erhöhten Reflexen da. Der weitere Verlauf geht nun sehr langsam. In der Regel ist die Dosis von 0,1 mg tödlich. Nach 24—48 Stunden ist das Tier völlig reaktionslos. Bis zum Tode, d. h. bis zum völligen Erlöschen der Muskelerregbarkeit, dauert es noch 3—6—10 Tage.

Bei noch höheren Dosen, wie z. B. 0,25 . 0,5 mg entwickeln sich die Lähmungen und Krämpfe noch schneller und ausgesprochener. Häufig verdecken aber die Lähmungserscheinungen bald nach der Injektion die Reflexerhöhung Der Tod erfolgt bei diesen hohen Dosen nach 12—24 Stunden.

Wirkung des carbolsauren Natrons (1 ccm der wässerigen Injektionslösung enthält 40 mg Carbolsäure).

Der Verlauf der Vergiftung mit carbolsaurem Natron stimmt mit dem der Vergiftung mit reiner Carbolsäure nahezu überein. Der Unterschied liegt nur darin, daß Krämpfe und Reflexsteigerung weniger ausgeprägt sind, während die Lähmungserscheinungen dieselben bleiben.

Die kleine Dosis von 0,05 mg läßt allerdings kaum einen Unterschied erkennen. Bei 0,075 aber sind bereits namentlich die Krämpfe deutlich schwächer, als bei der gleichen Dosis reiner Carbolsäure. Im Gegensatz dazu lassen mangelhafte Coordination, Nachlassen der Initiative, Benommenheit keinen Unterschied gegenüber der Carbolsäurevergiftung erkennen.

Bei höheren Dosen verwischen sich wieder die Unterschiede.

Der schließliche Ausgang ist bei Carbolsäure und carbolsaurem Natron bei gleichen Dosen derselbe. Die Schnelligkeit, mit der die einzelnen Vergiftungssymptome auftreten, ist bei beiden Giften die gleiche, nicht, wie man gemäß der größeren Wasserlöslichkeit des carbolsauren Natrons annehmen könnte, bei diesem eine erhöhte. Nur die Krämpfe treten verhältnismäßig schwächer beim Phenolnatrium und meist etwas später auf. Zum Tetanus kommt es auch hier nicht.

Wirkung des Paracresols auf den Frosch (1,8 proz. wässerige Lösung).

Die Wirkung einer kleinen Dosis von 0,05 mg unterscheidet sich in nichts von der der entsprechenden Carbolsäuredosis.

Nach 0,1 mg äußert sich die Vergiftung zuerst ebenfalls im Auf-
eten erhöhter Reflexe und vermehrter Hautsekretion. Sehr deutlich
nden wir den für die Pikrotoxingruppe so charakteristischen Kratz-
flex ausgesprochen, bisweilen so stark, daß der Frosch beim Berühren
:r Nasengegend zurückfährt und beide Hinterbeine nach vorwärts
hleudernd sich rücklings überschlägt. Häufig nimmt das Tier eben-
lls als Ausdruck dieser Reflexsteigerung, indem es sich auf ausge-
:eckte Extremitäten steif hinstellt, eine Stellung ein, die lebhaft an die
ıer fauchenden Katze erinnert. 25 Minuten nach der Injektion be-
ınnen Krämpfe, die in ihrer Art denen der Carbolsäurevergiftung zu-
chst gleichen, aber an Heftigkeit trotz gleicher Höhe der vergiftenden
›sis zunächst zurückstehen. 45 Minuten nach der Vergiftung treten,
chdem schon einige Minuten lang die klonischen Spreitzkrämpfe durch
ufiges, starres Strecken der Hinterbeine unterbrochen waren, typi-
he tetanische Krampfanfälle auf, so daß die Paracresolvergiftung
ɔrdurch den anderen gegenüber zu einer genauer charakterisierten
rd. Schließlich entwickelt sich ein dauerndes Tetanusstadium, das bei
:ser Dosis mehrere Stunden anhält, während welcher der Frosch mit
rzen Unterbrechungen in starrer Streckstellung wie bei Strychninver-
tung, aber mit aufgeblasenem Leibe verharrt. Die Lähmung der
heren Abschnitte des Centralnervensystems ist zu dieser Zeit eine voll-
ınmene. Nach 12 Stunden schwindet das tetanische Stadium, die Läh-
ng und eine Reflexerhöhung bleiben aber noch lange Zeit bestehen.
:r weitere Verlauf entspricht dem der Carbolsäurevergiftung.

Der Vergiftungsverlauf bei tödlichen Dosen von 0,15 mg an
terscheidet sich von dem bei tödlichen Carbolsäuredosen ebenfalls nur
rch das Auftreten des Tetanus, der auch hier stundenlang andauert.

Wirkung des Paracresolnatriums (1 ccm wässeriger Lösung
:hält 18 mg Paracresol).

Vom Paracresolnatrium gilt dasselbe wie vom Phenolnatrium; die
rkung ist dieselbe, wie die des Paracresols, nur erregt es weniger
'tige Krämpfe. Am besten läßt sich das am Vergleich der Dosis mit
n Auftreten des Tetanus ermessen. Während 0,075 mg reines Para-
›sol deutlichen Tetanus hervorrufen, bedarf es 0,2 mg Paracresol-
:riums zur Erzeugung eines gleichen Tetanus. Da die Reflexerhöhung
:h etwas geringer ist, verläuft auch hier die Vergiftung unter weniger
:tigen Erscheinungen. Dosen aber und Schnelligkeit des Eintretens
r Wirkung bleiben unverändert.

Wirkung des Orthocresols (2 proz. wässerige Lösung).

Bei der eben wirksamen Dosis 0,05 mg pro kg Körpergewicht
terscheidet sich das Vergiftungsbild nicht von dem der Carbolsäure.
Um starke, charakteristische Vergiftungserscheinungen zu bekommen,
ıß man auf 0,15 mg steigen. Dabei zeigen wiederum die Krämpfe
: das Orthocresol charakteristische Eigentümlichkeiten sowohl gegen-
er den Paracresol-, als auch den Carbolsäurekrämpfen. Etwa 20 bis
Minuten nach der Injektion beginnen nämlich unwillkürliche, zuckende
wegungen des Rumpfes und der Extremitäten, die in ihrer zwecklosen

Regellosigkeit auffallend an choreatische Bewegungen erinnern. Kompliziert werden diese Krämpfe noch durch ein schnellschlägiges, grobes Zittern der Füße und Unterschenkel, welches jede intendierte Bewegung des Frosches begleitet, so lange die allmählich steigende Lähmung solche nicht unmöglich macht. Dagegen fehlt dieser „Intentionstremor", so lange das Tier sich ruhig verhält, oder die Bewegungen nur durch Krämpfe bedingt sind.

Die tödliche Dosis liegt bei 0,2 mg und bringt weiter keine neuen Erscheinungen hervor.

Für das Orthocresolnatrium gilt dasselbe wie für das Paracresolnatrium.

Die Reflexsteigerung ist etwas geringer, namentlich aber sind die Krampferscheinungen abgeschwächt, aber qualitativ die gleichen. Die Höhe der tödlichen Dosis ist dieselbe, wie beim reinen Orthocresol.

Wirkung des Metacresols auf Frösche (0,53 proz. wässerige Lösung).

Während die Para- und Orthocresolvergiftung außer den ihnen mit der Carbolsäure gemeinsamen Zügen je durch bestimmte Abweichungen charakterisiert waren, läßt sich bei entsprechend der Giftigkeit gewählten Dosen die Wirkungsweise des Metacresols auf den Frosch von der der Carbolsäure nicht unterscheiden. Da das Metacresol aber bedeutend weniger giftig ist, liegt die eben wirksame Dosis bei 0,75 mg, die mittlere bei 0,2 und die tödliche Dosis noch etwas über 0,25 mg pro g Körpergewicht.

Beim Metacresolnatrium sind wie bei den Natronverbindungen der Carbolsäure und den beiden anderen isomeren Cresolen Reflexsteigerung und Krämpfe nur etwas abgeschwächt, sonst aber sind Verlauf und Dosen die gleichen wie beim Metacresol.

Zusammenfassung der Wirkungen am Frosch.

Tabelle der für das g Körpergewicht des Frosches:

	mittleren	tödlichen Dosen in mg
Carbolsäure	0,070	0,1
Paracresol	0,1	0,15
Orthocresol	0,15	0,2
Metacresol	0,2	0,25

Für Frösche ist also die Carbolsäure in der Tat giftiger als die Cresole.

Ferner ergibt sich die sehr bemerkenswerte Tatsache, *daß die isomeren Cresole dem Frosch gegenüber untereinander eine fast bis um das Doppelte verschiedene Giftigkeit besitzen.* Für die Giftigkeit der Natriumsalzverbindungen der Carbolsäure und der Cresole gilt dasselbe wie für die reinen Substanzen, sowohl in Bezug auf die Höhe der tödlichen Dosen, als auch in Bezug auf die Verschiedenheit der Giftigkeit untereinander.

Bei entsprechend der Giftigkeit gewählten, eben wirksamen Dosen ähnelt das Vergiftungsbild sämtlicher Präparate einander sehr. Bei höheren Dosen aber weisen p- und o-Cresole je ein spezifisches Charakteristikum auf, das p-Cresol den Tetanus, das o-Cresol die charakteristischen Zuckungen und das Intentionszittern. m-Cresol dagegen weicht nicht nennenswert von der Carbolsäure ab.

Die Wirkung der Natriumsalze zeigt bei den Cresolen noch deutlicher, als bei der Carbolsäure insofern eine Abweichung von der Wirkung der reinen Substanzen, als Reflexsteigerung und besonders Krämpfe eine merkliche Abschwächung erfahren. Namentlich in dem späten Auftreten des Tetanus bei p-Cresol tritt diese hervor. Sonst sind Symptome, Verlauf und Ausgang der Vergiftung dieselben, wie bei der reinen Carbolsäure und den reinen Cresolen.

Der Verlauf der Vergiftung erstreckt sich sowohl bei reinen Präparaten, als auch bei ihren Natronsalzen über mehrere Tage. Der Tod erfolgt unter wachsender, allgemeiner Lähmung. Hat sich das Tier einmal erholt, bleibt es später von Nachkrankheiten verschont.

II. *Versuche an Mäusen.*

Wirkung der Carbolsäure (2,5 proz. wässerige Lösung).

Injiciert man einer Maus die eben wirksame Dosis 0,05 mg pro g Körpergewicht, so zeigt sich nach knapp 2 Minuten eine lebhafte Reflexerhöhung, Beschleunigung der Atmung und ein starker Tremor der Extremitäten beim Laufen. Nach 4 Minuten sitzt die Maus still, scheint etwas benommen, der Tremor ist noch deutlicher und von ganz vereinzelten stärkeren Spontanzuckungen begleitet. Nach 15 Minuten sind die Zuckungen wieder verschwunden, der Tremor schwächer, die Reflexerhöhung dauert noch an. Nach 30 Minuten ist bereits keine Veränderung mehr an dem Tier zu bemerken.

Erhöht man die Dosis auf 0,25 mg — für die Maus, die Carbolsäure weit besser verträgt, als der Frosch, eine mittlere Dosis — so pflegt das Tier unmittelbar nach der Injektion zusammengekauert still zu sitzen. Nach 2 Minuten ist es bereits zu einer deutlichen Reflexsteigerung gekommen. Die Maus fährt bei jedem Reiz zusammen, der Schwanz wird senkrecht hoch gestreckt, die Atmung ist sehr beschleunigt. 3—4 Minuten nach der Injektion wird dem Tier das Laufen schwer. Die Hinterbeine gleiten seitlich und nach hinten fort, so daß der Leib auf dem Boden schleift. Bald hat das Tier an Initiative und Munterkeit verloren. Es besteht um diese Zeit schon ein leichter Tremor des hochgehaltenen Schwanzes, während einzelne geringe Zuckungen durch den Körper der Maus gehen. Hebt man jetzt die Maus an der Nackenhaut hoch, so geraten die Extremitäten im ganzen in einen Hinter- und Vorderbeine gleichmäßig ergreifenden, äußerst schnellschlägigen Schüttelkrampf. 5 Minuten nach der Injektion vermag das

Regellosigkeit auffallend an choreatische Bewegungen erinnern. Kompliziert werden diese Krämpfe noch durch ein schnellschlägiges, grobes Zittern der Füße und Unterschenkel, welches jede intendierte Bewegung des Frosches begleitet, so lange die allmählich steigende Lähmung solche nicht unmöglich macht. Dagegen fehlt dieser „Intentionstremor", so lange das Tier sich ruhig verhält, oder die Bewegungen nur durch Krämpfe bedingt sind.

Die tödliche Dosis liegt bei 0,2 mg und bringt weiter keine neuen Erscheinungen hervor.

Für das Orthocresolnatrium gilt dasselbe wie für das Paracresolnatrium.

Die Reflexsteigerung ist etwas geringer, namentlich aber sind die Krampferscheinungen abgeschwächt, aber qualitativ die gleichen. Die Höhe der tödlichen Dosis ist dieselbe, wie beim reinen Orthocresol.

Wirkung des Metacresols auf Frösche (0,53 proz. wässerige Lösung).

Während die Para- und Orthocresolvergiftung außer den ihnen mit der Carbolsäure gemeinsamen Zügen je durch bestimmte Abweichungen charakterisiert waren, läßt sich bei entsprechend der Giftigkeit gewählten Dosen die Wirkungsweise des Metacresols auf den Frosch von der der Carbolsäure nicht unterscheiden. Da das Metacresol aber bedeutend weniger giftig ist, liegt die eben wirksame Dosis bei 0,75 mg, die mittlere bei 0,2 und die tödliche Dosis noch etwas über 0,25 mg pro g Körpergewicht.

Beim Metacresolnatrium sind wie bei den Natronverbindungen der Carbolsäure und den beiden anderen isomeren Cresolen Reflexsteigerung und Krämpfe nur etwas abgeschwächt, sonst aber sind Verlauf und Dosen die gleichen wie beim Metacresol.

Zusammenfassung der Wirkungen am Frosch.

Tabelle der für das g Körpergewicht des Frosches:

	mittleren	tödlichen Dosen in mg
Carbolsäure	0,070	0,1
Paracresol	0,1	0,15
Orthocresol	0,15	0,2
Metacresol	0,2	0,25

Für Frösche ist also die Carbolsäure in der Tat giftiger als die Cresole.

Ferner ergibt sich die sehr bemerkenswerte Tatsache, *daß die isomeren Cresole dem Frosch gegenüber untereinander eine fast bis um das Doppelte verschiedene Giftigkeit besitzen.* Für die Giftigkeit der Natriumsalzverbindungen der Carbolsäure und der Cresole gilt dasselbe wie für die reinen Substanzen, sowohl in Bezug auf die Höhe der tödlichen Dosen, als auch in Bezug auf die Verschiedenheit der Giftigkeit untereinander.

Bei entsprechend der Giftigkeit gewählten, eben wirksamen Dosen ähnelt das Vergiftungsbild sämtlicher Präparate einander sehr. Bei höheren Dosen aber weisen p- und o-Cresole je ein spezifisches Charakteristikum auf, das p-Cresol den Tetanus, das o-Cresol die charakteristischen Zuckungen und das Intentionszittern. m-Cresol dagegen weicht nicht nennenswert von der Carbolsäure ab.

Die Wirkung der Natriumsalze zeigt bei den Cresolen noch deutlicher, als bei der Carbolsäure insofern eine Abweichung von der Wirkung der reinen Substanzen, als Reflexsteigerung und besonders Krämpfe eine merkliche Abschwächung erfahren. Namentlich in dem späten Auftreten des Tetanus bei p-Cresol tritt diese hervor. Sonst sind Symptome, Verlauf und Ausgang der Vergiftung dieselben, wie bei der reinen Carbolsäure und den reinen Cresolen.

Der Verlauf der Vergiftung erstreckt sich sowohl bei reinen Präparaten, als auch bei ihren Natronsalzen über mehrere Tage. Der Tod erfolgt unter wachsender, allgemeiner Lähmung. Hat sich das Tier einmal erholt, bleibt es später von Nachkrankheiten verschont.

II. *Versuche an Mäusen.*

Wirkung der Carbolsäure (2,5 proz. wässerige Lösung).

Injiciert man einer Maus die eben wirksame Dosis 0,05 mg pro g Körpergewicht, so zeigt sich nach knapp 2 Minuten eine lebhafte Reflexerhöhung, Beschleunigung der Atmung und ein starker Tremor der Extremitäten beim Laufen. Nach 4 Minuten sitzt die Maus still, scheint etwas benommen, der Tremor ist noch deutlicher und von ganz vereinzelten stärkeren Spontanzuckungen begleitet. Nach 15 Minuten sind die Zuckungen wieder verschwunden, der Tremor schwächer, die Reflexerhöhung dauert noch an. Nach 30 Minuten ist bereits keine Veränderung mehr an dem Tier zu bemerken.

Erhöht man die Dosis auf 0,25 mg — für die Maus, die Carbolsäure weit besser verträgt, als der Frosch, eine mittlere Dosis — so pflegt das Tier unmittelbar nach der Injektion zusammengekauert still zu sitzen. Nach 2 Minuten ist es bereits zu einer deutlichen Reflexsteigerung gekommen. Die Maus fährt bei jedem Reiz zusammen, der Schwanz wird senkrecht hoch gestreckt, die Atmung ist sehr beschleunigt. 3—4 Minuten nach der Injektion wird dem Tier das Laufen schwer. Die Hinterbeine gleiten seitlich und nach hinten fort, so daß der Leib auf dem Boden schleift. Bald hat das Tier an Initiative und Munterkeit verloren. Es besteht um diese Zeit schon ein leichter Tremor des hochgehaltenen Schwanzes, während einzelne geringe Zuckungen durch den Körper der Maus gehen. Hebt man jetzt die Maus an der Nackenhaut hoch, so geraten die Extremitäten im ganzen in einen Hinter- und Vorderbeine gleichmäßig ergreifenden, äußerst schnellschlägigen Schüttelkrampf. 5 Minuten nach der Injektion vermag das

Tier noch mühsam herumzukriechen. Die Atmung ist beschleunigt, die Reflexe erhöht. Abwehrbewegungen auf Kneifen usw. sind lebhaft. Die Krämpfe einerseits, die Lähmungen andererseits steigern sich nun schnell. Bald ist die Maus unfähig, sich aus künstlicher Seiten- oder Rückenlage aufzurichten. Die Krämpfe werden sehr heftig. Während der ganze Körper von einem ununterbrochenen Tremor geschüttelt wird, fliegen die Extremitäten, Vorder- und Hinterbeine gleichzeitig und symmetrisch in heftigen klonischen Zuckungen auf und ab. Dabei kommt es niemals zu regellosen, choreatischen oder klonischen Krämpfen. Ebensowenig sieht man einzelne Anfälle, welche die Maus heftig herumwerfen, vielmehr ist es ein continuierlicher Schütteltremor, der sich durch äußere Einwirkungen noch um etwas steigern läßt. Außerdem lassen sich noch gröbere, seltene Zuckungen erkennen, welche alle paar Sekunden den ganzen Körper der Maus zusammenfahren lassen. Reflexe lassen sich immer noch erzeugen. Schwache Reaktion auf schmerzhafte Reize besteht ebenfalls noch. 20—25 Minuten nach der Vergiftung werden zuerst die klonischen Schüttelkrämpfe schwächer, während die einzelnen stärkeren Zuckungen zunächst noch deutlich bleiben. Allmählich verschwindet der Tremor. Dann stellt sich auch die Beweglichkeit wieder her. Bereits nach 1 Stunde hat sich die Maus leidlich erholt, reagiert prompt, läuft etwas herum, frißt usw. Sehr bemerkenswert ist zu dieser Zeit, wo sich das Tierchen sonst ganz gut wieder erholt hat, eine unverkennbare Verlangsamung der Atmung, die das Verschwinden der übrigen Symptome noch mehrere Stunden überdauert.

Bei noch höheren, tödlichen Dosen — 0,35 mg — sind die Krämpfe bereits nach 4 Minuten zu voller Heftigkeit entwickelt. Lähmung und Benommenheit steigern sich schnell. Nach 10—15 Minuten sind keine Reflexe mehr zu erzeugen. Nach 50 Minuten beginnt das Tier sich etwas zu erholen. Leichte Bewegungen und schwache Reflexe treten wieder auf. Die Atmung ist sehr verlangsamt. Während der nächsten Stunden wird die Beweglichkeit noch besser. Die Maus scheint nicht mehr benommen, die Sensibilität ist gut. Aber die Atmungsfrequenz steigt nicht wieder, nimmt im Gegenteil noch mehr ab. Schließlich nach 12 Stunden etwa geht das Tier unter Erstickungskrämpfen zugrunde, ohne daß vorher, außer allgemeiner Mattigkeit und Schwäche, neue Symptome aufgetreten wären. Während der Krämpfe stirbt die Maus bei diesen Dosen nicht; erst Dosen, wie 0,5 mg pro g führen innerhalb einer halben Stunde mitten während der Krämpfe den Tod herbei.

Wirkung des carbolsauren Natriums auf Mäuse (1 ccm der wässerigen Lösung enthält 25 mg Carbol).

Auf eine Dosis von 0,05 mg reagiert die Maus nur mit unbedeutender Reflexerhöhung und ganz leichtem Tremor. Die Wirkung ist also schon hier eine gegenüber der der freien Carbolsäure deutlich abgeschwächte.

Die Wirkung größerer Dosen auf die Maus zeigt noch viel deutlicher, als die Froschversuche, daß das carbolsaure Natron Krämpfe in weit geringerem Maße zu erregen vermag, wie Carbolsäure in entsprechender Dosis:

linuten nach Injektion von 2 mg sind die Reflexe sehr erhöht, die nung beschleunigt, das Tier sehr erregt. Kurz darauf läßt sich ein hter Tremor bemerken. Es kommt auch zu Schüttelkrämpfen und zelnen Zuckungen, die aber die Heftigkeit der Phenolkrämpfe bei icher Dosis nicht erreichen. Die Dauer der Krämpfe beim Phenolrium gleicht derjenigen beim reinen Phenol. Im ganzen verläuft die rgiftung demgemäß wie bei der Carbolsäure aber, ähnlich wie beim sch unter weniger schweren Erscheinungen, umsomehr, als auch die torische Lähmung etwas weniger ausgesprochen ist.

Am schließlichen Ausgange wird wiederum hierdurch nichts geän-t. Die tödliche Dosis des Phenolnatriums ist, berechnet auf den enolgehalt, dieselbe wie die der reinen Carbolsäure. Der Tod er-gt auch hier unter zunehmender Verlangsamung der Atmung.

Wirkung des Paracresols auf Mäuse (1.8 proz. wässerige sung).

Die eben wirksame Dosis 0,05 mg unterscheidet sich in ihrer rkung von der gleichen Carbolsäuredosis durch das geringere Hertreten des Tremors und der allerdings auch bei der Carbolsäure nur einzelt, hier aber noch seltener auftretenden Zuckungen.

Auch bei einer Dosis von 1 mg besteht ziemlich dasselbe Bild, bei einer mit 0,1 Carbolsäure vergifteten Maus.

Zu einer heftigeren Giftwirkung kommt es erst bei 5, der bereits tödlichen Dosis. Zunächst ist auch hier im Verf der Vergiftung keine nennenswerte Abweichung gegenüber der Carsäure zu bemerken. Zwei Minuten nach der Injection entwickelt sich e starke Reflexsteigerung und Unruhe. Nach 5 Minuten besteht ein tlicher Tremor, einzelne Zuckungen stellen sich ein, lebhafte Schüttelmpfe treten auf. Im Gegensatze zu den mit Paracresol vergifteten schen bekommt die Maus niemals tetanische Krämpfe; auch bei noch eren Dosen fehlt jede Andeutung solcher. Während nun aber bei 5 mg sich die Carbolmaus nach 1 Stunde ganz gut erholt hat, zeigt Paracresolmaus ein anderes, typisches Verhalten. Allerdings hören h hier die Krämpfe auf, die Beweglichkeit kehrt zurück, die Maus ft wieder herum. Unverkennbar aber ist eine Verlangsamung r Atmung, wie sie bei der Carbolsäure selbst bei Dosen von 0,35 ht so ausgesprochen sich zeigt. Dies ist nicht etwa eine schon im klingen begriffene Erscheinung, sie entwickelt sich im Gegenteil schnell iter, während die Maus infolgedessen allmählich ihre auf kurze Zeit der gewonnene Munterkeit wieder verliert. Nach 2 Stunden sucht Tier mit breit aufgestemmten Vorderbeinen, mit langsamen, ganz en Atemzügen mühsam Luft zu holen. Häufig stellt sich Cheyneokessches Atmen ein, bis die Maus nach 24 Stunden etwa zuinde geht.

Bei höheren Dosen Paracresol, 0,25 z. B., bekommt die Maus stärre Krämpfe und ist ähnlich wie beim Carbol eine Zeit lang völlig gemt. Die Heftigkeit der Krämpfe bleibt auch hier etwas hinter der ichen Carboldosis zurück. Die Erholungszeit ist nur mehr angedeutet.

Die Herabsetzung der Atemfrequenz ist stärker und steigert sich schnell, bis der Tod schon nach einigen Stunden erfolgt.

Wirkung des Paracresolnatriums (1 ccm wässerige Lösung enthält 18 mg Paracresol).

Die Einführung des Natriums hat, um das Wesentliche vorauszunehmen, zur Folge, daß viel ausgesprochener als bei der Carbolsäure die Krämpfe fast auf 0 herabgesetzt werden, während die Erscheinungen bezüglich der Motilität und der Atmung unverändert bleiben, ebenso wie auch die Höhe der tödlichen Dosis die gleiche wie beim reinen p Cresol bleibt.

Die eben wirksame Dosis 0,05 mg und ebenso 0,1 mg erregen etwas Reflexsteigerung und anfangs eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung. Tremor und Krämpfe treten nicht auf. Die Erholung erfolgt schnell und dauernd. Tödliche Wirkung kann bereits 0,15 haben. Der Tod erfolgt, wie beim reinen Paracresol, unter den Erscheinungen der Dyspnoe bei stark verlangsamter Atmung.

Um eine ausgesprochenere Giftwirkung zu bekommen, muß man die Dosis noch höher wählen, z. B. 0,2 mg injicieren. Nach etwa 2 Minuten läßt sich dann erst eine geringe, bald deutlichere Reflexsteigerung und Atmungsbeschleunigung nachweisen. Es kommt auch zu leichtem Tremor, zu vereinzelten Zuckungen, eigentliche Schüttelkrämpfe aber treten nicht auf. Die Maus sitzt ruhig, die Hinterbeine gleiten unter dem Leibe heraus, schließlich ist eine ziemlich beträchtliche motorische Lähmung vorhanden.

Hält man von einer mit 0,2 vergifteten Maus reflexerregende Einflüsse möglichst fern, so machen sich außer einigen Zuckungen kaum akute Vergiftungserscheinungen bemerkbar. Das Tier wird ruhiger, bewegt sich nicht mehr spontan, frißt nicht mehr. Dann kommt die kurze Erholungspause, in der die Maus wieder herumläuft. Bald aber wird die Atmung langsamer, bis im Laufe der nächsten 12—24 Stunden der Tod unter Erstickungskrämpfen eintritt.

Wirkung des Orthocresoles (2proz. wässerige Lösung).

Das Bild einer Orthocresol-Vergiftung ist dasselbe wie das einer Paracresol-Vergiftung. Es kommt auch hier bei leichten Dosen wie 0,05 mg zu erhöhten Reflexen, bei höheren wie 0,25 außerdem zu Krämpfen, Tremor nebst völliger Aufhebung der motorischen Funktionen und des Reagierens auf sensible Reize. Schließlich folgt auf eine kurze Erholungszeit der Tod wiederum unter immer zunehmender Verlangsamung der Atmung. Den eigentümlichen choreatischen Krämpfeerscheinungen und dem Intentionszittern der Frösche analoge Erscheinungen treten nicht auf.

Die Giftigkeit des Orthocresols ist dagegen über doppelt so gering, wie die des Paracresols und gleicht der der Carbolsäure mit 0,35 mg als tödliche Dosis.

Die Verlangsamung der Atmung ist bereits bei 0,2 mg sehr stark usgesprochen, vielmehr als bei einer mit 0,2 mg Carbolsäure vergifteten laus, dagegen weniger als bei einer mit 0,15 Paracresol vergifteten. Im diese letzte Erscheinung gleich stark und entsprechend einer Dosis on 0,15 Paracresol zu bekommen, muß man 0,3 Orthocresol injizieren.

Die Wirkung des Orthocresolnatriums unterscheidet sich in leicher Weise wie bei den vorerwähnten Substanzen von der der eien Verbindungen. Die Dosen bleiben dieselben.

Wirkung des Metacresols (0.53 proz. wässerige Lösung).

Berechnet man die injicierten Dosen Metacresol nach der relativ eringen Giftigkeit der Substanz, so läßt sich sowohl bei kleinen, 0,05, ls bei mittleren, 0,35, und tödlichen Dosen, 0,45 mg, kein Unterschied egen die Wirkung der Carbolsäure erkennen umsoweniger, als die Verangsamung der Atmung auch erst bei recht hohen Dosen, 0,3 mg, uftritt.

Die Wirkung des Metacresolnatriums unterscheidet sich wieder in er für Cresolnatriumsalze typischen Weise von der der reinen Substanz, ıdem Krämpfe und Reflexerhöhung zurücktreten, während die anderen ymptome bleiben.

Zusammenfassung der Wirkungen an der Maus.

Tabelle der für die Maus pro gr Körpergewicht

	mittleren	und tödlichen Dosen in mg
Carbolsäure . . .	0,25	0,35
Paracresol	0,1	0,15
Orthocresol	0,25	0,35
Metacresol	0,35	0,45

Für die Natriumsalze gilt auch für die Maus die gleiche Zahntabelle.

Für den Warmblüter, die Maus, verschieben sich also, wie man eht, die Giftigkeitsverhältnisse der Carbolsäure und der Cresole, elche für den Frosch gelten, bedeutend.

I. Für die Maus ist das p-Cresol über doppelt so iftig, wie die Carbolsäure, das o-Cresol ist ebenso giftig, das m-Cresol um ein geringes weniger giftig, als die arbolsäure. Ebendasselbe gilt von den Natriumsalzen.

II. Untereinander ist die Giftigkeit sowohl der Cresole, als auch die ihrer Natriumsalze ganz verschieden; ie tödlichen Dosen vom p-, o- und m-Cresol verhalten sich zu einander wie 1 : 2,3 : 3, d. h. p-Cresol auf der einen Seite ist 3 mal iftiger, als m-Cresol auf der anderen Seite.

Zu den Meilischen, für Kaninchen geltenden Befunden stehen diese an Mäusen erhaltenen Resultate in guter Übereinstimmung. Wie in der Einleitung erwähnt, fand Meili nur das m-Cresol weniger giftig, als die Carbolsäure, p- und o-Cresol waren giftiger. Untereinander verhielt sich die Giftigkeit von p: o: m-Cresol- 1 : 1,15 : 1,66. Die Substanzen scheinen also bei dem größeren Tiere näher in Bezug auf Giftigkeit zu rücken, ein bedeutender Unterschied bleibt aber auch hier für die Isomere noch bestehen.

Sehr bemerkenswert ist die außerordentliche Breite, innerhalb der, mit dem Frosch verglichen, bei der Maus die Werte der eben wirksamen bis tödlichen Dosen schwanken. Man muß dafür wohl als Grund die Schnelligkeit annehmen, mit der die Maus bei ihrem äußerst regen Stoffwechsel das aufgenommene Gift verarbeitet (paart), während der träge Stoffwechsel des Frosches, dessen unfähig, trotz der langsameren Resorption eine starke Anhäufung und vermehrte Wirkung des Giftes zuzulassen scheint.

Was die Wirkung im einzelnen betrifft, so ist gegenüber den Froschversuchen das Ausbleiben der Charakteristica des p-Cresols, des Tetanus und des o-Cresoles, des Intentionszitterns und der choreatischen Zuckungen, zu betonen. Dafür tritt aber ein ganz neues Moment auf, die Verlangsamung der Atmung; diese prägnante Erscheinung ist bei dem o- und p-Cresol viel stärker ausgebildet, als bei der Carbolsäure und geht parallel der Veränderung der Giftigkeitsskala, wobei in Vergleich mit den bei Fröschen gefundenen Resultaten für die Maus die Cresole untereinander größere Unterschiede der Giftigkeit zeigen, die Giftigkeit der Carbolsäure aber abnimmt. Auch die Mäuse der Carbol- und m.-Cresolvergiftungen gehen unter dyspnoischen Erscheinungen zu Grunde; diese werden aber erst bei relativ hohen Dosen deutlich. Die Vermutung, daß diese Dyspnoe durch eine Veränderung des Blutes, durch Methaemoglobinbildung bedingt sein könnte, haben wir nicht bestätigen können, wenigstens fielen unsere diesbezüglichen Versuche negativ aus. Die spektroskopischen Proben waren angestellt mit dem Blute von mit Carbol- und Paracresol vergifteten Mäusen, das den Tieren im schwersten Stadium der Vergiftung, kurz vor dem Eingehen, entnommen war, aber, wie erwähnt, keine Methaemoglobinbildung erkennen ließ.

Wollte man nach der Stärke der Krämpfe eine Heftigkeitsskala aufstellen, so würde die Reihe ganz der derselben Substanzen für den Frosch gleichen, also Carbolsäure an der Spitze haben.

Viel deutlicher als beim Frosch hat die Belegung der OH-Gruppe in der Carbolsäure und besonders in den Cresolen ein Nach-

lassen, ja bei den Cresolen unter Umständen ein Verschwinden von Reflexerhöhung und Krämpfen zu Folge, während Lähmungserscheinungen und Giftigkeit bleiben, höchstens beide um ein kleines herabgesetzt werden. Auch bei der Maus hat die vermehrte Wasserlöslichkeit der Substanzen keinen nennenswerten Einfluß auf die Schnelligkeit des Auftretens der Giftwirkungen.

III. *Versuche an Katzen.*

Da zweifellos die Stärke der deletären Wirkung der von uns untersuchten Substanzen mit abhängig ist von den Bedingungen der Umwandlung, d. h. Paarung, welche sich im Organismus jeweils findet, und da zu erwarten ist, daß diese bei den verschiedenen Tierarten je nach der vorhandenen Menge der dazu nötigen Paarlinge eine ungleiche sein wird, so erschien es angezeigt, den bisher zu diesen Versuchen herangezogenen Herbivoren - Kaninchen (Meili), Mäusen, auch noch Versuche mit einem Carnivoren anzuschließen.

Es wurde deshalb nach den gleichen Grundsätzen die Toxicität der Carbolsäure und der Cresole auch an Katzen von mir bestimmt, allerdings konnte es sich nur um eine relativ kleine Reihe von Versuchen handeln.

Trotzdem nun hier mit Rücksicht auf die Schwefelsäurepaarung günstige Bedingungen für das Unschädlichwerden im Organismus, die Paarung, vorliegen dürften, ist doch das Ergebnis kein entsprechendes, da, wie schon Hoffmann und Husemann für Carbolsäure fanden, die Katze sich auch bei unseren Versuchen als gegen Cresole außerordentlich empfindlich erwies und bereits nach kleinen Dosen, die anfangs noch keine heftigen Erscheinungen bedingten, die Tiere unter starker Dyspnoe zu Grunde gingen. Man fand bei der Sektion als pathologisch-anatomisches Substrat der Lungenerscheinungen eine ausgedehnte Atelectase, die nur kleine Randpartien freigelassen hatte.

Folgende Dosen erwiesen sich als tödlich (bezogen auf g Subst. und kg Körpergewicht).

Carbolsäure	0,09 g
Paracresol	0,08 „
Orthocresol	0.09 „
Metacresol	0.12 „

Wiederum zeigen die an sich außerordentlich niedrigen Dosen die bei Mäusen und Kaninchen festgestellte *Reihenfolge der Giftigkeit Metacresol, Carbolsäure, Orthocresol, Paracresol.*

Auch hier sind die Dosen der Cresole untereinander verschieden in folgendem Verhältnis: Para-, Ortho-, Meta-Cresol 1 : 1,2 : 1,5.

Katze	=	**1 : 1,2**	**: 1,5**
Kaninchen	=	1 : 1,5	: 1,66
Maus	=	**1 : 2,3**	**: 3**
Frosch	=	1 : 1,33	: 1,66.

Wie man sieht, nähern sich die tödlichen Dosen bei der Katze einander etwas mehr, als bei den übrigen Tieren. Die Verschiedenheit bleibt aber noch deutlich genug bestehen. Was den Vergiftungsverlauf im einzelnen betrifft, so ist er bei allen Substanzen durchaus der gleiche. Es fehlen, wie erwähnt, bei obigen kleinen Dosen heftigere Erscheinungen, also starke Reflexerhöhung und Krämpfe. Es kommt etwa 10 Minuten nach der Injektion zu einer kurz dauernden Unruhe. Etwas später erscheint die Katze wie berauscht. Das Tier geht unablässig, planlos herum, oftmals taumelnd und mit dem hinteren Körperteil zur Seite fallend. Die Katze scheint lebhaft zu halluc inieren, miaut, will sich hochrichten etc. Eine Schwäche der Hinterbeine wird dann immer deutlicher. Es zeigt sich ein Tremor des Körpers, der sich beim Anfühlen wie Frostschauer ausnimmt. Mittlerweile ist das Tier benommen und apathisch geworden, verharrt in Rückenlage, liegt oder sitzt ruhig in einer Ecke. Zu Krämpfen kommt es nicht, die Atmung ist vor der Hand frei. Schmerzen scheint das Tier nicht zu haben. Dieser Zustand dauert etwa 2 Stunden, dann verschwinden Lähmung und Benommenheit allmählich, der Tremor dauert noch etwas länger an.

Nach 12 Stunden haben sich Benommenheit, Tremor und Lähmungserscheinungen zwar völlig verloren, aber das Tier scheint sehr krank. Die Atmung ist äußerst beschleunigt, flach und dyspnoisch, augenscheinlich leidet die Katze stark unter Luftmangel. Neue Erscheinungen treten nun nicht mehr auf, nur die Dyspnoe wird immer größer. Die Atmung geht immer noch flacher und schneller, wird von einzelnen tiefen Zügen unterbrochen, bis das Tier endlich nach 3—4 Tagen zu Grunde geht. Ebensowenig, wie bei den vergifteten Mäusen lies sich im Blute der mit Carbol vergifteten Katzen Methaemoglobinbildung spektroskopisch nachweisen.

Durch die vorangegangenen Versuche, deren Resultate mit den Meili schen im besten Einklange stehen, dürften die in der Einleitung aufgeworfenen Fragen rücksichtlich der Giftigkeit der reinen Cresole zunächst dahin sicher gestellt sein:

I. Bei allen bisher untersuchten Tierarten. — Fröschen, Mäusen, Kaninchen, Katzen — zeigt sich, daß

den drei isomeren Cresolen untereinander eine verschiedene Giftigkeit zukommt.

II. Für die gewählten Warmblüter, Mäuse und Kaninchen als Pflanzenfresser, Katzen als Fleischfresser ist *para-Cresol entschieden giftiger als Carbolsäure, ortho-Cresol mindestens ebenso giftig und nur meta-Cresol etwas weniger giftig, als die Carbolsäure.* Nur für den Frosch sind die Cresole weniger giftig, als die Carbolsäure.

III. Die Natronverbindungen der Carbolsäure und der Cresole lassen in ihrer tödlichen Dosis keinen Unterschied gegenüber den freien Verbindungen erkennen.

Unter diesen Umständen wird man aber wohl annehmen müssen, daß auch dem Menschen gegenüber die absolute Giftigkeit der Cresole und ihrer Natriumverbindungen keine nennenswert geringere, als die des Carboles ist, vielmehr für das para-Cresol eine höhere, für das ortho-Cresol die gleiche, für das meta-Cresol vielleicht eine unbedeutend verminderte Toxicität zu erwarten ist. Jedenfalls aber fordern die vorliegenden, experimentellen Tatsachen zur Vorsicht auf gegenüber einer Unterschätzung der Giftwirkung der Cresolpräparate bei der Anwendung derselben als Desinficientien. Umsomehr scheint die Vorsicht am Platze, als die Zusammensetzung der meisten gebräuchlichen Cresolpräparate kaum eine einheitlich gesicherte ist.

Daß derartigen Handelspräparaten — die trotzdem den Vorschriften der Pharmacopoe entsprechen können — tatsächlich eine ganz bedeutende Verschiedenheit der Giftigkeit zukommt, werden die folgenden Versuche zeigen.

Untersucht wurden drei aus verschiedenen Bezugsquellen stammende Präparate von Cresolum crudum und dem jedesmal zugehörigen Liquor Cresoli saponatus. Zwei dieser Präparate (I und II) stammen aus derselben Fabrik, sie unterschieden sich aber trotzdem sehr merklich durch ihre allerdings wohl irrelevante, verschieden dunkele Farbe und verschiedene Flüssigkeit, wie sich denn überhaupt unter allen unseren Cresola cruda und Liquores Cresoli saponati kaum zwei gleiche fanden. Das eine war trübe und undurchsichtig, das nächste klar. Beim Ausgießen flossen die Präparate teilweise zähflüssig wie Teer, teilweise wie Öl. Die Lösungen bildeten mit unserem kalkhaltigen Wasser natürlich Niederschläge, aber bald waren es feine, milchige, bald dickflockige, die sich beim Stehen als dicke, den Kalk ausfällende, Instrumente, Hände etc. mit schlüpferiger Schicht überziehende Masse sammelte. Den Anforderungen der Pharma-

copoe entsprechen diese Präparate aber alle, obwohl sie äußerlich so verschieden sind, wie man es bei einem für den Menschen bestimmten Desinfectionsmittel durchaus nicht für wünschenswert halten kann.

Die Versuchsanordnung war wieder die gleiche, wie oben. Zur Injektion kamen 1 Proz. Lösungen der Cresola cruda, 2 Proz. der Liquores Cresoli saponati, deren Gehalt an Cresol als 50 proz. angenommen wurde. Folgende tödliche Dosen wurden gefunden.

	Frosch	Maus
Carbolsäure	0,1	0,35
Paracresol, Paracresol-Natrium	0,15	0,15
Orthocresol, Orthocresol-Natrium	0,20	0,35
Metacresol, Metacresol-Natrium	0,25	0,45
Cresol crud. I (München)	0,2	0,35
" " II (Stuttgart)	0,2	0,25
" " III (Dresden)	0,2	0,2
Liquor Cresol. sapon. I M.	0,15	0,3
" " " II St.	0,15	0,25
" " " III D	0,2	0,2

Bei Mäusen verläuft die Vergiftung unter den gleichen Symptomen, wie die Vergiftung mit reinen Präparaten. Das Tier bekommt Reflexsteigerung, Krämpfe, wird gelähmt und geht nach kurzer Erholungspause unter starker Verlangsamung der Atmung zu Grunde.

Bei Fröschen geht ebenfalls keine Erscheinung über den vorher festgelegten Rahmen hinaus. Es fehlen bei der Vergiftung mit den Cresolgemischen die für die einzelnen Componenten charakteristischen Symptome, der Tetanus und das Intentionszittern. Es gleicht daher hier das Vergiftungsbild ganz dem der Carbolsäure oder des m-Cresoles.

Es treten also weder bei Mäusen noch bei Fröschen Symptome auf, die man nicht auf Cresole allein, sondern auch auf Verunreinigungen, an denen die geprüften Präparate wohl nicht ganz arm waren, ohne weiteres schieben könnte.

Das viel Wichtigere aber, was die Prüfung der käuflichen Cresola cruda mit ihren Saponaten, — die alle den Vorschriften der Pharmacopoe gerecht werden — ergeben hat, ist die *Verschiedenheit der Giftigkeit der Lösungen* welche zudem bei zweien der Präparate (mit 0.2 und 0.25) die der Carbolsäure (0.35) nicht unerheblich übertrifft.

Es muß wohl ein verschiedenes Verhältnis der zusammensetzenen Compenenten o-, m- undp-Cresol an der bei I und III fast um as doppelte verschiedenen Toxicität tragen. Um so wahrscheinlicher t das, als die Fabrikation eine ganz constante Zusammensetzung es Cresolgemisches bis jetzt nicht erreichen zu können scheint.

Ferner zeigt sich wieder die an reinen Präparaten ewonnene Tatsache bestätigt, *daß von einer relativen Unftigkeit der Cresole gegenüber der Carbolsäure nicht die Rede sein nn*, daß vielmehr die Cresolgemische, das Cresolum rudum, nicht unerheblich giftiger (um 43 Proz.) sein önnen, als die Carbolsäure, wie dies die folgende Übersichtsbelle nochmals zeigt.

abelle der tödlichen Dosen in g Substanz auf kg Körpergewicht.

		Katzen	Mäuse	Frösche
Carbolsäure		0,09	0,35	0,1
Cresol p		0,08	0,15	0,15
= o		0,09	0,35	0,20
= m		0,12	0,45	0,25
Carbolsaures Natron (auf Carbolgehalt bezogen)			0,35	0,1
Cresolsaures Natron p	(Auf Cresolgehalt bezogen)	—	0,15	0,15
= = o			0,35	0,2
= = m			0,45	0,25
Cresol. crud. I		—	0,35	0,2
= = II		—	0,25	0,2
= = III		—	0,2	0,2
Liq. Cresol. sapon. I	Dosen auf Cresolgehalt bezogen.		0,3	0,15
= = = II		...	0,25	0,15
= = = III		-	0,2	0,15

Man könnte gegen diese und obigen Schlüsse vielleicht noch nwenden, daß die gewonnenen Resultate nur bei subcutaner Beiingung der Gifte Geltung hätten, daß dagegen per os gegeben dielben Substanzen andere, etwa schwächere Giftwirkungen entfalten öchten. Insbesondere für die Seifenlösungen der Cresole nd die entsprechende des Carboles könnte man behaupten, aß die Seifenkomponente in irgend einer Weise zu einer Veränderng oder Abschwächung des Vergiftungsbildes beitragen könnte, daß doch noch die häufigen Angaben der relativen Ungiftigkeit

dieser Seifenlösungen wenigstens für stomachale Beibringung einige Berechtigung hätten.

Um diesen Einwendungen begegnen zu können, wurden vergleichende Versuche einerseits mit 1 proz. wässeriger Carbollösung, andererseits mit einer analog den für Seifencresole in der Pharmacopoe enthaltenen Vorschriften hergestellten Carbolseifenlösung, die in 100 ccm 1 ccm Carbolsäure enthielt, an Katzen angestellt, denen die 1 proz. Giftlösungen mit Hilfe der Schlundsonde in den leeren Magen gebracht wurde.

Das Resultat war folgendes: 0.1 g von obiger 1 proz. wässeriger Carbollösung pro kg Körpergewicht rief eine mehrtägige, schwere Vergiftung hervor, während 0.12 g bereits nach wenigen Stunden zum Tode führte.

Von der Carbolseifenlösung waren 0.11 gr nach 12 Stunden tödlich, während 0.1 g eine schwere, am vierten Tage letale Vergiftung verursachte.

Daraus geht außer der Tatsache, daß die Darreichung per os die Giftwirkung der Carbolsäure nur wenig herabsetzt, klar hervor, daß bei Einbringung in den Magen die Giftigkeit der Carbolseifenlösungen auf den Carbolgehalt bezogen dieselbe ist, wie die der reinen Carbolsäure. Die tödliche Dosis für beide Lösungen dürfte bei 0.11 liegen.

Was den Vergiftungsverlauf des Näheren betrifft, so läßt sich zwischen Carbolsäure und Carbolseifenlösung kein Unterschied erkennen. Gegenüber den früheren Versuchen mit subcutaner Beibringung des Giftes unterschieden sich diese letzteren Versuche durch die erhöhte Schnelligkeit, mit welcher die Symptome auftraten, und die wohl mit der schnelleren Resorption zusammenhängende vermehrte Heftigkeit der einzelnen Erscheinungen. Zu neuen andersartigen Symptomen aber kam es nicht, ebensowenig, wie der weitere Verlauf wesentliche Abweichungen erkennen ließ.

Daß auch die Giftigkeit der Cresolseifenlösungen bei Darreichungen per os gewiß nicht geringer ist, als die der entsprechenden wässerigen Cresollösungen bei gleicher Applikationsweise, läßt sich aus den angeführten Versuchen wohl schließen, ebenso wie man dementsprechend wiederum auch bei Einbringung in den Magen *eine Cresolseifenlösung als zum mindesten ebenso giftig, wahrscheinlich aber giftiger, je nach dem Handelspräparat annehmen muß, als eine entsprechend hergetellte Carbolseifenlösung oder einfache Carbollösung von gleicher Konzentration sein würde.*

Wenn nun trotz dieser Tatsachen die Cresolseifenlösungen eine so verbreitete Anwendung gefunden haben, so scheint das ja trotz alledem für ihre Brauchbarkeit und dafür zu sprechen, daß ihre stark schwankende Giftigkeit in verdünnten Lösungen nicht so bedenklich ist. Außerdem muß man natürlich ihre bisher wenigstens anerkannte gute Desinfektionswirkung schätzen. Ob aber ein in der Zusammensetzung und Wirkung unberechenbar wechselndes, stark giftiges Mittel, das in der Hand des Arztes noch brauchbar und ungefährlich sein kann, diese letzteren Eigenschaften noch behalten wird, wenn es allgemein für das niedere Heilpersonal eingeführt würde, möchte doch noch sehr zu erwägen sein, umsomehr, als man jetzt in der absolut reinen, billigen Carbolsäure, der alle obigen Mängel fehlen, ein vorzügliches Desinfektionsmittel besitzt.

Über die antibarterielle Wirkung der von uns untersuchten Präparate sind im hygienischen Institut dahier inzwischen Versuche angestellt, welche demnächst im Centralblatt für Bacteriologie 1904 Heft 5 erscheinen werden und hinsichtlich der Wirksamkeit der verschiedenen Rohcresolpräparate mit unseren Ergebnissen (cf. p. 238) zum Teil übereinstimmen.

Herrn Professor Jacobj spreche ich meinen besten Dank aus für die Gewährung des Materials zu meiner Arbeit und vor allem für das ständige Interesse und die ständige Unterstützung, die er mir zu Teil werden ließ.

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

9. Über Hirudin.

Von

Andreas Bodong.

Das von Prof. Jacobj vor zwei Jahren aus dem Blutegel, Hirudo medicinalis, isolierte und von ihm als Hirudin bezeichnete wirksame, die Blutgerinnung aufhebende Prinzip, über dessen Darstellung und Eigenschaften Franz in diesem Archiv Bd. XLIX eingehend berichtet hat, wird seit einiger Zeit von der Firma E. Sachsse & Comp. in Leipzig fabrikmäßig hergestellt. Da dasselbe damit eine ausgedehntere Verwendung in weiteren Kreisen finden dürfte, erschien es wünschenswert, die begonnenen Untersuchungen über seine Wirkungen und Wirkungsart fortzuführen. Die auf Veranlassung von Prof. Jacobj und unter seiner Leitung von mir angestellten diesbezüglichen Versuche und ihre Ergebnisse wiederzugeben ist der Zweck der nachfolgenden Mitteilung. Es möge aber zuvor noch einiges über die Hirudindarstellung hier Platz finden.

A. *Darstellung des Hirudins.*

Bei der Darstellung des Hirudins in größeren Mengen kam es gelegentlich vor, daß die Ausbeute nicht in der Weise verlief, wie man es nach den bisherigen Versuchen hätte erwarten sollen, vielmehr zeigten häufig die Lösungen im Verlauf ihrer Behandlung ein erhebliches Absinken ihrer Wirksamkeit, und es war deshalb nötig, zunächst abermals der Frage näher zu treten, welche Umstände solchen Verlust an Substanz veranlassen können, und auf welche Weise sie zu vermeiden sind. Es wurden deshalb systematische Versuche angestellt, bei welchen unter beständiger Kon-

rolle der Wirksamkeit der Einfluß der verschiedenen Manipulationen bei der Herstellung des Hirudins nochmals genau festgestellt vurde. Die Wertigkeitsbestimmung der Lösungen und Präparate vurde zunächst in der alten, von Franz beschriebenen Weise, mit ünf Blutproben, von 5—2 ccm ausgeführt, später dagegen verwandten vir nur die Hälfte der von Franz angeführten Präparat- und Blutnengen für die einzelnen Röhrchen.

Diese neue Art der Verteilung bot den Vorteil, daß man so ıur kleinere Blutmengen benötigte und mit einem Tier mehr Betimmungen ausführen konnte. Als vollwertiges Präparat wurde ein olches angesehen, welches das Blut in Röhre II 2 × 24 Std. ungeonnen erhielt, d. h. also $^1/_{10}$ Kopf oder 0,8 mg. Hirudin mußte ı—6 ccm Kaninchenblut ungeronnen erhalten. Länger als 2×24 Std. ıu beobachten schien untunlich, da nach dieser Zeit zu leicht Fäulniserscheinungen, zumal in der wärmeren Jahreszeit eintreten können.

I. Schwankungen des Hirudingehaltes bei verschiedenen Egeln.

Was zunächst das Ausgangsmaterial für die Hirudindarstellung. die Egel, anbetrifft, so ist schon von Franz s. Zt. darauf hingewiesen worden, daß die Wirksamkeit der Ausgangsextracte in ziemlich weitem Umfange von der Körperverfassung der Egel abhängig ist, d. h. verschieden ausfällt, je nachdem ob die Egel vor Kurzem Blut gesogen oder mehr oder weniger lange Zeit gehungert haben. Da man die Egel in porösen, mit Moorerde gefüllten Tonzellen, die in fließendem Wasser stehen, lange Zeit lebend aufbewahren kann, so wurde der Hungerversuch wiederholt, indem Egel, die $^1/_2$ Jahr von Januar bis Juli ohne Nahrung aufbewahrt worden waren, auf ihren Hirudingehalt nach der von Franz beschriebenen Methode untersucht wurden. Es ergab sich dabei in Übereinstimmung mit der Franzschen Erfahrung, daß in der Tat der Hirudingehalt der Egel in ganz erheblicher Weise abgenommen hatte, denn schon bei dem Ausgangsextrakt waren nach zwölf Stunden alle fünf Blut-Proben geronnen, und der nach Fällung und Dialyse bleibende Trockenrückstand, 0,1215 g aus 25 Köpfen ergab in entsprechender Dose das gleiche Resultat schon nach einer Stunde.

Die Ausbeute stellt sich also hier noch erheblich schlechter als bei dem entsprechenden Franzschen Versuche, obgleich unsere Egel nur 6 Monate, seine aber 9 Monate gehungert hatten. Dieser Unterschied erklärt sich wohl dadurch, daß bei den Franzschen Egeln die Hungerperiode im Juni begann, wo die Tiere sich im besten Er-

nährungszustand befinden, während bei unserem Versuch die Hungerperiode im Januar einsetzte, sodaß sie gerade in die Frühjahrszeit fiel, wo die aus dem Winterschlaf erwachenden Tiere ihr Körpermaterial erschöpft haben, und ebenso wie dies bei Fröschen zu beobachten ist, unter Nahrungsentziehung viel schwerer leiden, als im Sommer. Die Frühjahrsegel bieten dementsprechend für die Gewinnung des Hirudins die ungünstigsten, die Herbstegel allem Anschein nach die besten Bedingungen. Letztere, sowie die Sommeregel können einen bis zwei Monate, wie andere Versuche zeigten, hungernd aufbewahrt werden, ohne daß ein nachweisbarer Verlust an Hirudin zu befürchten ist. Es ist sogar vorteilhafter, nicht Egel, die frisch gesogen haben, zu verarbeiten, sondern solche einige Zeit vorher noch hungern zu lassen, da, abgesehen davon, daß, wie Franz nachwies, bei ersteren der Hirudingehalt verringert ist, bei solchen Tieren sich auch meist noch Blut im Magen befindet, das in die Extrakte übergehend, diese verunreinigt.

Da es nicht ausgeschlossen zu sein schien, daß Versuche, welche Prof. Jacobj s. Zt. an Pferdeegeln in Straßburg anstellte, dem Umstande, daß dieselben in das Frühjahr fielen, ihr negatives Resultat verdankten, so habe ich im Sommer 1904 nochmals hiesige Pferdeegel auf Hirudin verarbeitet. Das Ergebnis war aber ein durchaus negatives, sodaß es jetzt wohl als sicher erwiesen anzusehen ist, daß der Pferdeegel Hirudin in irgendwie nennenswerten Mengen nicht bildet.

II. Extraktion.

Bei den Franzschen Versuchen war das zerkleinerte Material nur einmal extrahiert und ausgewaschen worden, sodaß sehr wohl noch Hirudin in demselben zurückgeblieben sein konnte. Es war deshalb von Interesse zu sehen, ob sich die Ausbeute vergrößern, lasse, wenn man wiederholt und bis zur völligen Erschöpfung des Hirudins extrahierte. Ich präparierte deshalb 40 Egel in entsprechender Weise und zog mit 0,6 Proz. Kochsalzlösung drei Mal je 24 Stunden aus, wobei zu jeder Extraktion $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung pro Kopf benutzt wurde. Die mit den einzelnen Extraktionen angestellten Wertbestimmungen hatten das Ergebnis, daß die 2. noch $^1/_2$, die 3. Extraktion noch etwa $^1/_4$ der Hirudinmenge der 1. Extraktion enthält. Daß das Erwärmen auf 38° nicht entbehrt werden kann, davon hatte ich mich durch einen besonderen Versuch, bei dem zwei Mal 24 Stunden bei Zimmertemperatur extrahiert wurde, überzeugt.

Da das Hirudin bekanntlich wenig dialysefähig ist und infolge-

dessen auch anzunehmen war, daß es auch die Zellmembram nicht leicht beim Extrahieren passiert, so wurde bei einem weiteren Versuch, um auch nach dieser Richtung hin günstigere Bedingungen zu setzen und eventuell eine Öffnung der Zellmembran zu bewirken, derart verfahren, daß dem mit Sand fein verriebenen Material eine entsprechende Menge Kochsalz in Substanz zugesetzt und das Ganze mit einigen Tropfen destillierten, thymolisierten Wassers zu einem dicken Brei angerührt wurde, den man 1—2 Stunden stehen ließ. Nach dieser Zeit wurde soviel destilliertes Wasser zugesetzt, daß eine 0,3 Proz. Kochsalzlösung entstand. Obgleich nur die beiden ersten Extraktionen verarbeitet wurden, ergaben diese zusammen doch eine Ausbeute von 0,814 g Hirudin aus 98 Köpfen, sodaß also der Gehalt des Kopfes sich entschieden höher als 8 mgr stellt, zumal da das gewonnene Präparat sich als überwertig erwies, indem sogar Glas I nach der neuen Bestimmungsart ungeronnen blieb, und zu dieser Überwertigkeit noch die Ausbeute der 3. Extraktion hinzukommt, die ebenfalls noch auf ca. 0,1 g Hirudin schließen ließ.

Während früher bei den Versuchen Hayashis eine Extraktion mit destilliertem Wasser eine ungenügende Ausbeute ergab, weil von dem zugesetzten Wasser nur ein kleiner Teil beim Centrifugieren wiedergewonnen werden konnte, hatte jetzt ein solcher Versuch ein sehr gutes Resultat, da einmal sogar ca. 12 mg überwertiges Hirudin pro Kopf gewonnen wurden, während bisher bei der Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung die durchschnittliche Ausbeute nur 8 mg pro Kopf betragen hatte. Um aus dem nach der zweiten Extraktion abcentrifugierten Niederschlag die zugesetzte Flüssigkeit besser ausziehen zu können, wurde derselbe zum dritten Male mit Kochsalz in Substanz im Mörser verrieben, wobei pro Kopf ½—1 mg Kochsalz genommen wurde. Hatte diese concentrierte Salzlösung 1—3 Stunden eingewirkt, so wurde ½ ccm destilliertes Wasser pro Kopf zugesetzt, sodaß also auf diese Weise eine 0,1—0,2 Proz. Kochsalzlösung entstand, mit der zum dritten Male 24 Stunden extrahiert wurde, davon 1 Stunde bei 38°. So gelang es durch die osmotische Wirkung der Salzlösung, noch den größten Teil der in den gequollenen Zellen befindlichen Flüssigkeit auszuziehen, sodaß ungefähr die im Ganzen zur Extraktion verwandten Flüssigkeitsmengen (1½ ccm pro Kopf) wiedergewonnen wurden, und es betrug die Ausbeute an fertigem Hirudin bei ihr aus dem Rücktand von 100 Köpfen noch 0,0922 g, also noch ca. 1 mg pro Kopf. Ein Hauptvorteil bei der Extraktion mit destilliertem Wasser besteht in der wesentlichen Verkürzung der Dialyse, auf die ich später zurückkommen werde.

III. Fällung.

Für die Darstellung des Hirudins in größeren Mengen erwies sich die Wärmefällung bei 100° und eben schwach saurer Reaktion als die beste Methode zur Entfernung der beigemengten Eiweißkörper und des Mucins, da die anderen von Franz erwähnten Reinigungsverfahren teils umständlicher sind, und auch das Eiweiß nur unvollkommen entfernen, zudem häufig zu Schädigung der wirksamen Substanz führen. Letzteres tritt freilich auch zuweilen bei der Wärmefällung ein, weshalb jetzt eingehender der Einfluß der hierbei in Betracht kommenden Momente auf die Wirksamkeit des Hirudins untersucht wurde. Ich überzeugte mich zunächst noch einmal davon, daß schon bei einer etwas länger anhaltenden Temperatur von 100° und gleichmäßig saurer Reaktion in der Tat eine aus reinem Hirudin selbst hergestellte Lösung deutlich nachweisbar leidet. Ferner ist schon von Franz darauf hingewiesen, daß länger dauernde Erhitzung auf 100° auch die nicht angesäuerten Extrakte stark schädigt, was ich für eine Lösung reinen Hirudins in Wasser ebenfalls bestätigen konnte. Es kommt deshalb bei der Fällung der Extrakte darauf an, die Hitze und Säurewirkung möglichst kurz zu gestalten. Wurde hierfür in zweckentsprechender Weise gesorgt, so erhielt ich stets Lösungen, die, ohne an Wirksamkeit nennenswert eingebüßt zu haben, ganz oder fast eiweißfrei waren. Häufig genug blieb in denselben noch etwas Mucin zurück, dieses konnte dann in der Kälte aus der abcentrifugierten Lösung nachgefällt werden und wurde sogar hierbei von dem etwa noch vorhandenen Pigment mit niedergerissen.

Ein Versuch, das Pigment aus der Lösung ohne Schädigung des Hirudins mit Kohle zu entfernen, gelang nicht, wohl aber läßt sich dies durch gut ausgewaschenen Talk erreichen, den man aufschwemmt und wieder abfiltriert, wobei er mechanisch die Pigmentreste mit niederreißt. So ergab ein dunkeles, vollwertiges (Röhre I—V ungeronnen) Hirudinpräparat die gleiche Wirksamkeit nach der Reinigung, und von den 0,058 g der zur Reinigung verwandten Substanz wurden 0,0506 g in fast farblosen Lamellen wiedergewonnen.

IV. Dialyse.

Da zur Entfernung der Salze aus den Lösungen die Dialyse angewendet werden muß, sich hierbei aber häufig erhebliche Verluste an wirksamer Substanz einstellten, so wurde auch der Einfluß der Dialyse genauer untersucht, und es ergab sich, wie zunächst die

beiden folgenden Versuche zeigen, daß mit der längeren Dauer der Dialyse die Wirksamkeit der Lösungen abnimmt. Es wurden nämlich von einem nach der Fällung vollwirksamen Extrakte von Zeit zu Zeit Proben vom Dialysator entnommen und geprüft. Es zeigte eine solche Versuchsreihe, daß die Wirksamkeit der auf dem Dialysator befindlichen Lösung bis zur neunten Stunde der Dialyse noch annähernd normal ist, während sie nach 21stündiger schon deutlich und nach 25stündlicher Dialyse sehr bedeutend abgenommen hat. Bei einem zweiten Versuche wurden 20 mg vollwertigen Hirudins in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst und 24 resp. zwei Mal 24 Stunden dialysiert, die nach dieser Zeit entnommenen Proben zeigten ebenfalls eine sehr große Abnahme in der Wirkung zwischen dem Ausgangspräparat und den dialysierten Lösungen, auch war ein erheblicher Unterschied zwischen der 24 Stunden und zwei Mal 24 Stunden dialysierten Flüssigkeit. Um einen genaueren Einblick in das Wesen dieses Vorganges zu erhalten, speziell um festzustellen, ob es sich dabei nur um ein Übergehen der Substanz in das Dialysat handelt, oder ob auch das Hirudin selbst bei der Dialyse geschädigt wird, wurden noch folgende zwei Versuche angestellt. Es wurden zunächst in einem der später zu beschreibenden röhrenförmigen Dialysatoren mit cylindrischem Hohlstern 15 ccm Extrakt nach der Fällung eingefüllt, und der Papiercylinder sodann so tief in ein passendes Becherglas, das ebenfalls 15 ccm destilliertes Wasser enthielt, eingesenkt, daß der äußere und innere Flüssigkeitsspiegel gleich hoch stand. Nach 24 Stunden wurden sodann mit dem innen befindlichen Extrakte und dem außen befindlichen Wasser Wertigkeitsbestimmungen angestellt, deren Ergebnis war, daß das Dialysatorwasser, welches in gleicher Menge dem Blute zugesetzt worden war wie das Extrakt, eine deutlich gerinnungshemmende Wirkung besaß, denn während normales Blut nach 10 Minuten geronnen war, war die Gerinnung in Röhre IV und V[1]) um ca. 1/2 Stunde verzögert. Es ergibt sich hieraus, daß ein Teil des Hirudins durch die Membran hindurch gegangen sein mußte. Daß Zusatz von destilliertem Wasser zu den Blutproben in so kleinen Mengen eher die Gerinnung beschleunigte als aufhielt, zeigte ein diesbezüglich angestellter Kontrollversuch. Endlich wurden, um eine eventuelle direkte Schädigung der wirksamen Substanz bei länger dauernder Dialyse mit Sicherheit nachzuweisen, 0,012 g eines vollwertigen Hirudins

1) IV = 3 ccm Blut und 0,2 ccm Lösung entsprechend 1/10 Kopf.
V = 2 „ „ „ 0,2 „ „ „ „ „

in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst und drei Mal 24 Stunden dialysiert, wie sich zeigte, war die nach dieser Zeit wiedergewonnene Substanz fast unwirksam und ihre Menge betrug nur 0,0068 g statt 0,012 g, also etwa nur die Hälfte.

Diese Versuche schienen darauf hinzuweisen, daß bei länger dauernder Dialyse sowohl ein Teil des Hirudins wegdialysiert, als auch die zurückbleibende Substanz eine Veränderung erfährt, der Art, daß sie an Wirksamkeit einbüßt. Es kam also alles darauf an, Bedingungen zu schaffen, die eine tunlichste Abkürzung der Dialyse ermöglichten, und führte dies zu Versuchen mit Dialysatoren verschiedenster Form. Einerseits wurden unten verschlossene Cylinder von Pergamentpapier verwandt, bestimmt die Lösung aufzunehmen. In diesen Cylinder tauchte ein Hohlkern, der die zu dialysierende Flüssigkeitsschicht auf eine Dicke von 2—3 mm herabsetzte. Das Ganze wurde dann bis zum inneren Flüssigkeitsspiegel in fließendes dest. Wasser eingetaucht. Anderseits wurde ein Schlauch aus Pergamentpapier mit Hülfe von Gummistopfen so in einem Glascylinder festgeklemmt, daß zwischen Pergament und Glaswand sich nur ein geringer Zwischenraum befand, der die zu dialysierende Flüssigkeit aufnahm, während innen durch den Pergamentschlauch langsam destilliertes Wasser hindurchfloß. Beide Methoden, wenn schon sie für kleinere Mengen sich als recht brauchbar erwiesen, erfüllten ihren Zweck nicht, wenn größere Volumina, wie sie meistens in Betracht kamen, zu dialysieren waren. Hier kamen wir auf unsere alte Methode in einer der Menge entsprechend angepaßten Form des Dialysators zurück.

Um auch bei länger dauernder Dialyse jegliche Fäulniserscheinungen sicher zu vermeiden, war das zufließende Wasser mit Thymol versetzt und in die zu dialysierende Flüssigkeit ein Thymolkristall gelegt. Gegen hineinfallenden Staub schützt ein Deckel, etwa eine Glasplatte, die man über den Dialysator legt. Das destillierte Wasser kann man bei der Dialyse entweder beständig fließen lassen, oder mehr oder weniger häufig wechseln, entsprechend der zu dialysierenden Flüssigkeitsmenge; im Allgemeinen erwies sich das letztere als das Vorteilhafteste, da so auch einem übergroßen Verbrauch an destilliertem Wasser vorgebeugt wird. Die Dialyse wurde stets so lange fortgesetzt, bis die Chlorreaktion aus den Lösungen selbst verschwunden war, was nach Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung ca. 24 Stunden in Anspruch nahm, und wobei ca. 10—15 Liter destilliertes Wasser verbraucht

urden. Unter Berücksichtigung der so gewonnenen Gesichts-
nkte und durch Übung in der Anwendung der einzelnen Rei-
gungsverfahren ist es uns so gelungen, nicht nur, wie schon ge-
gt, die Ausbeute zu steigern, sondern, was vor allem wichtig ist,
ich die Wirksamkeit der Präparate erheblich zu erhöhen. Ob es
ch dabei nur um die Beseitigung der dem Hirudin bisher noch
haftenden Verunreinigungen von Mucin und Eiweiß handelt, oder
auch, wie es nach den angeführten Versuchen den Anschein hat,
e Verhütung einer Veränderung des Hirudins bei der Fällung und
ialyse in ein unwirksames Umwandlungsproduct, dabei in Frage
mmt, kann einstweilen nicht mit Sicherheit gesagt werden. Mit
r Bearbeitung dieser Frage sind wir z. Z. beschäftigt. Jedenfalls
lang es uns in letzter Zeit sogar Präparate zu gewinnen, die bei
ner Ausbeute von 7,8 mg pro Kopf eine fast 5 Mal höhere Wirk-
mkeit ergaben, als sie seiner Zeit von Franz angegeben wurde,
1 mg 30 ccm Blut 2×24 St., mithin ein Kopf 240 ccm ungerinn-
r erhielt, gegen 50 ccm früher. Freilich könnte bei diesen güns-
geren Ergebnissen vielleicht auch noch die Beschaffenheit des
utes und die Jahreszeit etwas mitwirken.

Auch die Firma E. Sachsse & Comp. stellte uns in der letzten
it Präparate zur Verfügung, welche sich als überwertig er-
iesen und zwar ebenfalls bis um das 3—5fache, wodurch natür-
h der Handelswert des Präparates entsprechend steigt und so den
rhältnismäßig hoch erscheinenden Preis rechtfertigen dürfte.

B. *Physiologischer Teil.*

a) Verhalten des Hirudinblutes.

Nachdem wir im Laufe der Untersuchung bei den verschiedenen
arstellungen in den Besitz eines reichlichen wirksamen Materials ge-
ngt waren, wandten wir uns der Untersuchung des Hirudins in physio-
gischer Hinsicht zu. Im Hinblick auf die mit dem Hirudin anzustel-
nden Versuche mußte es zunächst von Interesse sein, zu erfahren,
elche Momente bei dem durch Hirudin ungerinnbar gemachten Blute
e Gerinnung wieder herbeizuführen im stande sind, da durch be-
hmutzte Gläser, durch Hineingelangen von Staub ins Blut etc.

eventuell bei späteren Versuchen unberechenbare Störungen herbeigeführt werden könnten. Es wurde deshalb untersucht, ob durch Zusatz von chemischen differenten und von sonst zur Blutstillung verwandten Stoffen zu ungerinnbar gemachten Blutproben sich eine Gerinnung wieder herbeiführen ließ. So wurden hirudinisierte Blutproben von 2—4 ccm Menge mit je einem Tropfen folgender Substanzen, resp. deren Lösung in Wasser versetzt: Äther, Alkohol, Chloroform, Amylnitrit, essigsaure Tonerde, Chlorcalcium, chlorsaures Kali, Kalkwasser, Antipyrin, Gerbsäure, 0,2 Proz. Gelatine; destilliertes Wasser, Essigsäure, Ferrocyankalium, Ammoniak, Sublimat, ein kleiner Thymolkristall. Bei einigen dieser Substanzen, die an und für sich Eiweiß fällen, trat eine lokale Fällung ein, ohne daß jedoch von dort die Gerinnung weiter fortgeschritten wäre, ebenso zeigte sich bei Zusatz eines Tropfens Eisenchloridlösung sofort dort, wo er mit dem Blute in Berührung kam, Gerinnung, die jedoch ebenfalls lokal beschränkt blieb. Nur bei Zusatz eines Tropfens einer Kupfersulphatlösung zum Blute wurde dieses nach einiger Zeit unter Verfärbung dickflüssig, aber wirkliche Gerinnung trat auch hier nicht ein.

Um auch bei physiologischen Experimenten mit Hirudin vor unangenehmen Überraschungen gesichert zu sein, wurden ferner Stoffe dem Hirudinblute zugesetzt, die bei solchen Versuchen hauptsächlich mit dem Blute in Berührung kommen, und die eventuell durch Contactwirkung die Gerinnung beeinflussen konnten, so wurden benutzt Stücke von Gummischlauch, Tierhaare, Kork, Sand; jedoch war auch hier überall der Erfolg negativ.

Im Hinblick auf die Verwendung des Hirudins zu physiologischen Versuchen und besonders bei der Durchblutung von Organen, welche ja für Prof. Jacobj s. Zt. die wesentliche Veranlassung für die Bearbeitung dieses Gegenstandes war, wurde nun versucht, ob Zusatz von frischen Organteilen oder deren Preßsaft zu den hirudinisierten Blutproben hier eine spezifische Wirkung entfalteten, im Sinne eines die Gerinnung befördernden Einflusses. Es wurden so verwandt kleine Stücke von Milz, Niere, Nebenniere, Mesenterialdrüsen, Lunge, Leber, Galle, Blutgerinnsel, Blutserum, einige Tropfen frischen Kaninchenblutes, einige Tropfen Peritonealflüssigkeit, Harn und Speichel, die eben getöteten normalen Tieren entnommen worden waren, doch zeigte sich bei keiner dieser Proben innerhalb von 12 Stunden eine bestimmte Beeinflussung in dem oben gedachten Sinne. Ebenso war der Zusatz einer geringen Menge des frischen Preßsaftes oben genannter Organe, wie auch das Durchleiten von Sauerstoff oder Kohlensäure durch die Blutproben ohne besonderen Einfluß.

Da schon die Wirkungslosigkeit der Kalksalze, der Essigsäure und des Leberextraktes auf das Hirudinblut auf einen prinzipiellen Unterschied zwischen Pepton- und Hirudin-Wirkung hindeuteten, so wurde noch der Versuch gemacht, daß durch zwei Blutproben, die eine sicher nur eben die Gerinnung aufhebende Hirudinmenge enthielten und von denen die eine schwach mit Essigsäure angesäuert war, Kohlensäure hindurchgeleitet wurde; in beiden Fällen trat bis zu 24 Stunden keine Gerinnung ein, was, wenn es sich beim Hirudin um eine dem Pepton gleiche Wirkung handelte, wohl der Fall gewesen wäre.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß man mit dem einmal durch Hirudin ungerinnbar gemachten Blute nicht besonders ängstlich zu sein braucht, da eine Gefahr, daß etwa hineingelangende Verunreinigungen durch Contactwirkung eine Gerinnung herbeiführen könnten, nicht zu bestehen scheint. Ob bei Durchblutungsversuchen einzelne Organe bei ihrem Funktionieren Substanzen ins Blut abgeben können, die wieder eine Gerinnung des Hirudinblutes herbeizuführen im stande sind, soll durch weitere Untersuchungen demnächst festgestellt werden, ebenso werden die oben genannten Versuche, eine Gerinnung des Hirudinblutes durch Zusatz irgend welcher Substanzen herbeizuführen, nochmals wiederholt werden, wobei dann gerade die Gerinnung aufhebende Hirudinmengen angewandt werden sollen, da in den vorerwähnten gelegentlich angestellten Versuchen ein geringer Überschuß von Hirudin in den Blutproben nicht mit Sicherheit ausgeschlossen ist.

Aus den früheren Versuchen der Wertbestimmung des Hirudins hatte sich ergeben, daß dasselbe in bestimmter Menge eine ebenfalls bestimmte Blutmenge ungerinnbar zu erhalten im stande ist, und zwar daß durchschnittlich bei Zusatz von 0,8 mg Hirudin gerade 5 ccm frischen, aus der Carotis entnommenen Kaninchenblutes zwei Mal 24 Stunden normal bleiben; wurde mehr Blut genommen, so trat teilweise Gerinnung ein, und zwar zuerst in dem über den Blutkörperchen stehendem Serum. Dieses Verhalten mußte darauf hindeuten, daß bei der gerinnungshemmenden Wirkung des Hirudins es sich um einen quantitativen Einfluß desselben auf einen der für die Blutgerinnung nötigen Bestandteile des Blutes handle, und es war deshalb zunächst von Interesse festzustellen, ob hier eine Bindung des Hirudins an irgend eine der bei der Gerinnung in Frage kommenden Blutkomponenten stattfand. Es wurde deshalb zunächst untersucht, ob, wenn man zu einem Blute einen Überschuß von Hirudin zusetzte, dieser als solcher wirksam bleibt und auch nach längerem Stehen des Blutes sich unverändert in demselben wirksam erhält. War

dies der Fall, so mußte dem abcentrifugierten Serum eine, dem in ihm enthaltenen Überschuß an Hirudin entsprechende Menge frischen Blutes zugesetzt werden können, ohne daß Gerinnung eintrat. Ein diesbezüglicher Versuch wurde in der Weise angestellt, daß ein genau bewertetes Hirudin in steigender Menge 4 Blutproben zugesetzt, und diese dann centrifugiert wurden. Dem Serum wurden sodann bestimmte Mengen frischen Kaninchenblutes zugesetzt, und es trat bei den mit diesen Gemischen angestellten Versuchen in der Tat Gerinnung ein, resp. blieb dieselbe aus, je nachdem man die der überschüssigen Hirudindosis entsprechende Blutmenge überschritten oder sie nicht erreicht hatte, wie dies das folgende Protokoll (Vers. 1) zeigt.

Versuch 1.

Bestimmung des nach Zusatz von Hirudin zu Blut nach Centrifugieren desselben im Serum befindlichen Überschusses.

Von dem angewandten Hirudin hielt 0,1 mg 1 ccm Blut ungeronnen.

	Probe I	Probe II		Probe III		Probe IV	
Zu 4 ccm frischem Blut wurden zugesetzt die nebenstehenden Dosen Hirudin p. ccm	0,1 mg	0,2 mg		0,3 mg		0,4 mg	
Dementsprechend beträgt der in einem ccm enthaltene Überschuß an Hirudin	—	0,1 mg		0,2 mg		0,3 mg	
Nach Centrifugieren dieses Hirudinblutes wird je ein ccm des gewonnenen Serums gemischt mit der nebenstehenden ccm Zahl frischen Blutes	1 ccm	a 1 ccm	b 2 ccm	a 2 ccm	b 3 ccm	a 2 ccm	b 3 ccm
Es kommt somit auf jeden ccm des frischen Blutes von dem überschüssigen Hirudin in mg	0	0,1 mg	0,05 mg	0,1 mg	0,033 mg	0,15 mg	0,1
Die in diesen Gemischen sich zeigenden Gerinnungserscheinungen sind	nach 4 Stunden beginnende Gerinnung, nach 24 Stunden Pfropf.	nach 24 Stunden keinerlei Gerinnungszeichen.	nach 4 Stunden völlige Gerinnung.	nach 24 Stunden keinerlei Gerinnungszeichen.	nach 4 Stunden Pfropf, nach 24 Stunden völlige Gerinnung.	nach 24 Stunden keinerlei Gerinnungszeichen.	nach Haut bei nend rinn nac Stu Pf

Wie man sieht, tritt bei den Proben 2a und b, 3a und b und 4a der Gerinnungsvorgang durchaus den als frei im Serum berechneten Hirudinmengen entsprechend ein. Wenn bei I, obgleich kein Hirudin vorhanden sein sollte, eine Gerinnungsverzögerung vorhanden ist, so kann dies einerseits durch kleine Abweichungen in der Abmessung des Hirudins bedingt sein, die bei der geringen Menge möglich sind, andrerseits wird aber das von Blutkörpern freie Serum einen etwas höheren Hirudingehalt als das Blut haben. Daß bei IVb Gerinnung eintrat, rührt wohl daher, daß zu dieser Probe bei der Entnahme des Blutes aus dem Tiere das letzte langsamer fliessende, und wie sich auch sonst bisweilen zeigte, deshalb leichter gerinnende Blut zugesetzt wurde.

Der eingeführte Überschuß an Hirudin ist also frei im Blutserum vorhanden und als freies Hirudin durch seine gerinnungshemmende Eigenschaft nachzuweisen. Es deutet dies darauf hin, daß in der Tat, wie vorher angenommen wurde, zwischen dem Hirudin und den zur Gerinnung nötigen Komponenten des Blutes eine feste, gewisse Beziehung besteht, vermutlich darauf beruhend, daß durch Bindung zwischen Hirudin und einer oder mehrerer dieser Komponenten diese für die Gerinnung außer Funktion gesetzt werden. Man würde also in der Lage sein, mit Hülfe derartiger Bestimmungen die Menge der betreffenden, in einem Blute enthaltenen Gerinnungskomponente direkt festzustellen.

Da das Hirudin sich lange unverändert aufbewahren läßt, so kann man eine einmal, z. B. für Kaninchenblut bewertete Substanz zu vielen vergleichenden Versuchen benutzen und werden die Kliniker so von dieser Bestimmungsmethode vielleicht später bei pathologischen Zuständen des Menschen Nutzen ziehen können.

Auch die schon von Franz nnd später von uns gemachte Beobachtung, daß ein und dieselbe Substanz bei dem Blute verschiedener Kaninchen nicht genau dieselbe Wirkung zeigt, ist jetzt dadurch zu erklären, daß die Menge der vom Hirudin mit Beschlag belegten, zur Gerinnung nötigen Blutkomponenten bei den einzelnen Tieren geringen, vielleicht von der Nahrung abhängigen Schwankungen unterworfen ist.

Unerläßlich für alle feineren Wertigkeitsbestimmungen ist, daß das Blut, solange es noch vollständig flüssig ist, mit dem Hirudin in den Röhrchen gemischt wird, weshalb man in den Fällen, wo die Entnahme nicht direkt aus einem Blutgefäß geschehen kann, eine geringe bestimmte Hirudinmenge dem Blute sofort nach dem Auffangen zusetzen muß, um die Gerinnung zu verzögern. Zwar

zeigte ein Versuch, bei dem ich bei eben beginnender Hautbildung in einer Blutprobe durch Zusatz von Hirudinlösung ein weiteres Fortschreiten der Gerinnung verhindern konnte, daß das Hirudin selbst die einmal begonnene Gerinnung noch dauernd aufzuhalten vermag, doch kann dieses Verhalten nicht für diese feineren Wertbestimmungen ausgenützt werden, da es, besonders bei den geringen Hirudinmengen in den ersten Röhrchen, unmöglich ist, dieselben gleichmäßig zu verteilen, wenn das Blut schon etwas dickflüssig geworden ist, und es kommt dann selbst bei nachträglichem Zusatz einer hinreichenden Menge von Hirudin doch zur teilweisen Gerinnung, lediglich weil die Mischung von Blut und Hirudin eine ungleichmäßige war.

b) Wirkung des Hirudins auf den Tierkörper.

Nachdem wir nun die Eigenschaften des Hirudins soweit kennen gelernt hatten, mußte es für die praktische Anwendung intra vitam desselben von größter Bedeutung sein, festzustellen, ob demselben bestimmte physiologische Wirkungen zukamen, vor allen Dingen solche auf Circulation und Respiration. Wir stellten deshalb Versuche an, bei welchen nach Injektion großer Mengen Hirudins in eine Vene diese beiden Funktionen beim Kaninchen genau beobachtet wurden. Daneben wurde aber auch von Zeit zu Zeit dem Tiere Blut entnommen und Harn abgepreßt, und ersteres auf seine Gerinnbarkeit, letzterer auf seine gerinnungshemmende Wirkung geprüft. Die diesbezüglichen Ergebnisse werden später eingehender besprochen und gesondert dargestellt werden.

Wie die Protokolle der beiden Versuche Nr. 2 und 3 zunächst zeigen, wird die Circulation, selbst durch Gaben wie 51 mg pro Kilo, nicht nennenswert beeinflußt.

Versuch 2. 31. Juli 1903. Kaninchen: Gewicht 2170 g.

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
4 h 28′	normal: 94—104 mm	37—39	26—54
4 h 32′	Injektion von 50 mg Hirudin in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst in die Vena jugularis.[1]) Dauer der Injektion 4 Minuten.		
4 h 38′	98 mm	37	39
4 h 49′	103 =	39	23
5 h 15′	98 =	40	18
5 h 30′	88 =	45	20
5 h 32′	Blutentnahme aus der Carotis (einige ccm) geronnen 7 h 30′.		

1) d. h. also 23 mg pro Kilo, und bei Annahme einer Blutmenge von 10 Proz. des Körpergewichts, 0,23 mg pro ccm Blut. Das Präparat hielt zu 0,16 mg 1 ccm Blut ungeronnen.

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
5 h 40′	86 mm	44	16

5 h 58′ Harn abgepreßt (S. Tab. Nr. 4).

6 h 2′ Etwas Blut aus der Ohrvene entnommen, geronnen 7 h 30′.

	Blutdruck (Carotis)	Puls	Atmung
6 h 15′	85 mm	44	12
6 h 40′	89 =	40	14

7 h 7′ Blutentnahme aus Ohrvene, geronnen 7 h 30′.

7 h 20′	92 mm	36	—

7 h 21′ Harn abgepreßt (S. Tab. Nr. 4).

7 h 30′ Blutentnahme aus der Carotis, Haut 8 h 15′, geronnen nach 24 Stunden

7 h 31′	92 mm	35	—

Versuch abgebrochen.

Versuch 3. 6. August 1903. Kaninchen: Gewicht 2020 g.

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
11 h 35′	normal 96 mm	40	28

11 h 36′ Injektion von 101 mg Hirudin (50½ mg pro kg Tier), gelöst in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Dauer der Injektion 8½ Minuten

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
11 h 45½′	80 mm	42	22
11 h 55′	82 =	39	12

12 h 1′ Blutentnahme aus der Ohrvene, nach 24 Stunden ungeronnen.

12 h 24′	89 mm	43	—

12 h 25′ Blutentnahme aus Carotis (ca. 2 ccm), nach 23 St. ungeronnen.

12 h 25½′	68 mm	42	10

12 h 30′ Harn abgepreßt (S. Tab. Nr 4).

1 h Blutentnahme aus der Carotis, nach 23 Stunden ungeronnen.

1 h 10′	72 mm	42	10
1 h 55′	78 =	41	12
2 h 15′	79 =	40	12

2 h 30′ Blutentnahme aus Ohrvene, nach 22 Stunden ungeronnen.

3 h	74 mm	41	12
3 h 37′	76 =	39	10

3 h 40′ Blutentnahme, aus Carotis entnommen ca. 2 ccm), nach 20 Stunden unten etwas abgesetzt, sonst flüssig, nach 24 Stunden Pfropf, nach 29 Stunden fertig.

3 h 50′ Urin abgepreßt (S. Tab. Nr. 4).

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
4 h 20′	70 mm	37	10
5 h 50′	74 =	37	9
6 h 30′	77 =	36	9

6 h 47′ Blutentnahme aus der Carotis (ca. 2 ccm), 7 h 30′ Haut, nach 12 Stunden fertig.

	Blutdruck (Carotis)	Puls (10 Sek.)	Atmung (10 Sek.)
6 h 49′	70 mm	36	9
7 h 15′	65 =	36	10
7 h 30′	71 =	35	10
7 h 45′	71 =	35	9

8 h 15′ Blutentnahme aus der Carotis (ca. 2 ccm), nach 45 Minuten Haut, nach 2¼ Stunden Propf, nach 12 Stunden fertig.
Versuch abgebrochen.

Aus diesen beiden Versuchen ergibt sich, daß bei Injektion einer sicher die Gerinnung aufhebenden Hirudinmenge keine erhebliche Wirkung auf den Blutdruck und die Pulszahl stattfindet. Wenn beide etwas abnehmen, so hängt dies mit der Fesselung des Tieres zusammen und im zweiten Versuch auch wohl mit der Blutentnahme. Dies gilt aber vor allem auch für die erhebliche Verlangsamung der Atmung, denn bei einem dritten Versuche, bei dem einem Kaninchen von 2050 g Gewicht 150 mg Hirudin in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in eine Schenkelvene injiciert worden waren, dieses aber nach der Injektion losgebunden und frei beobachtet wurde, überzeugten wir uns davon, daß das Hirudin die Atmung in keiner Weise beeinflußte und auch sonst irgend welche Veränderungen in dem Befinden des Tieres nicht hervorrief. Man darf demnach solche hirudinisierte Tiere tatsächlich in diesen ihren Functionen als normal betrachten.

Das gleiche Ergebnis hatte schon früher Prof. Jacobj beobachtet, gelegentlich eines Versuches, bei dem ein Kaninchen zwei Tage lang unter Hirudinwirkung gehalten wurde.

Da es wünschenswert erschien, auch darüber Klarheit zu gewinnen, wie lange die gerinnungshemmende Wirkung nach Injektion bestimmter Mengen Hirudin pro kg Tier anhält, d. h. auf wie lange Zeit nach einer solchen man mit der Aufhebung der Blutgerinnung sicher rechnen kann, so hatten wir hierauf bereits bei den obigen Versuchen Rücksicht genommen, und den Tieren von Zeit zu Zeit Blut entnommen und dieses auf seine Gerinnungsfähigkeit geprüft. Das Ergebnis, welches die oben mitgeteilten Versuche nach dieser Richtung hatten, findet sich in den drei ersten Spalten der folgenden Tabellen kurz zusammengestellt.

Versuchsprotokoll 4.

a) Untersuchung von Blut und Harn des Versuchs 2.

Injicierte lenge Hirudin pro kg Tier	Blut: Zeit der Blutentnahme nach der Hirudin-Injektion	Blut: Eintritt der Gerinnung bei der Blutprobe	Harn: Zeit der Harnentnahme nach der Injektion	Harn: Eintritt der Gerinnung bei Zusatz von 0,2 ccm Harn zu 2 ccm frischem Blut
a. 23 mg	1 St.	nach 2 St. fertig geronnen.	ca. 1 St.	nach 1 St. Haut,
	2 ½ St.	nach ½ St. fertig.		nach 2¼ St. Pfropf.
	3 St.	nach 45 Min. Haut.	ca. 3 St.	nach ca. 20 Min. Haut, nach ca. 35 Min. fertig.

b) Untersuchung von Blut und Harn des Versuchs 3.

Injicierte enge Hirudin pro kg Tier	Blut: Zeit der Blutentnahme nach der Hirudin-Injektion	Blut: Eintritt der Gerinnung bei der Blutprobe	Harn: Zeit der Harnentnahme nach der Injektion	Harn: Eintritt der Gerinnung bei Zusatz von 0,2 ccm Harn zu 2 ccm frischem Blut
50½ mg	16 Min.	nach 24 St. ungeronnen.		
	40 Min.	nach 24 St. ungeronnen.	45 Min.	nach 2 St. 8 Min. Haut, nach 18 St. Pfropf.
	1 St. 15 Min.	nach 24 St. ungeronnen.		
	2 St. 45 Min.	nach 24 St. ungeronnen.		
	3 St. 55 Min.	nach 20 St. normal. nach 24 St. Pfropf.		
	7 St. 2 Min.	nach 43 Min. Haut. nach 12 St. fertig.	4 St. 5 M.	nach 18 St. Pfropf.
	8 St. 30 Min.	nach 45 Min. Haut. nach 2¼ St. Pfropf. nach 12 St. fertig.		

Wie man aus diesen beiden Tabellen ersieht, läßt die Wirkung n Blute bei Injection von 23 mg pro Kilo Tier schon nach 1 Stunde ehr erheblich nach, während sie bei Injektion von 51 mg pro Kilo rst nach 4 Stunden sich zu vermindern beginnt.

c) Ausscheidung des Hirudins.

Diese Rückkehr der Gerinnbarkeit des Blutes im lebenden Tiere ach Injektion von Hirudin kann ihre Ursache in drei Momenten aben, einerseits ist es denkbar, daß der Organismus den von dem lirudin unwirksam gemachten, für die Blutgerinnung nötigen Be-

standteil dem Blute neu zuführt und hierdurch die Hirudinwirkung aufhebt, anderseits muß aber auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß das Hirudin anderweitige Veränderungen im Körper erleidet, die es unwirksam machen, und endlich kommt auch die Möglichkeit einer Ausscheidung desselben in Betracht.

Mit Rücksicht auf den letzten Punkt findet sich nun aber schon bei Haycraft[1]) die Angabe, daß das Hirudin mit dem Harn durch die Nieren zur Ausscheidung gelange. Wir wandten uns deshalb einer nochmaligen Untersuchung dieser Frage zunächst zu. Da von vorneherein die geringe Dialysefähigkeit des Hirudins eine solche Ausscheidung in erheblicherem Umfange nicht sehr wahrscheinlich erscheinen ließ, entstand die Frage, ob nicht etwa Bestandteile des normalen Harns eine gerinnungshemmende Wirkung zu entfalten im stande sind, eine Möglichkeit, die um so mehr in Betracht zu ziehen war, da Haycraft selbstverständlich zu dieser seiner Ansicht lediglich auf Grund von Versuchen kommen konnte, bei welchen er direkt den Harn dem Blute bei der Prüfung zusetzte und dessen Wirkung konstatierte, ohne das Hirudin als solches nachzuweisen. Um uns deshalb vor Irrtümern zu schützen, verarbeiteten wir 40 ccm frischen Kaninchenharns in der Weise, daß wir ihn zwei Mal 24 Stunden bis zum Verschwinden der Chlor- und Schwefelsäure-Reaktion dialysierten, die Menge durch Destillation im Vacuum bei 40° auf 7,2 ccm einengten, und dann im Exsiccator eingetrockneten. Das Gewicht des Rückstandes von 40 ccm Harn betrug 0,0599 g. Der bräunliche Rückstand wurde mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen (Geruch stark urinös), mit einem Thymolkristall versehen, zwei Stunden centrifugiert und dann geprüft. Zu unserer größten Überraschung ergab sich, daß, wie das folgende Protokoll Nr. 5 zeigt, in der Tat dieser Harnrückstand eine, wenn auch nicht sehr erhebliche, so doch unzweifelhaft gerinnungshemmende Wirkung hat. Doch war dies nur bei Kaninchenharn der Fall, denn ein in gleicher Weise mit Hundeharn angestellter Versuch hatte ein negatives Resultat. Es mag noch bemerkt werden, daß solcher Rückstand von Kaninchenharn, wenn man ihn durch Schütteln mit Tierkohle reinigen will, wohl farblos, aber damit auch unwirksam wird.

Durch einen anderen Versuch überzeugten wir uns, daß Hirudin dem Harn zugesetzt in demselben wirksam bleibt, man es also in diesem direkt durch sein Verhalten dem Blute gegenüber nachweisen kann.

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII.

So interessant theoretisch obiger eigentümlicher Befund der gerinnungshemmenden Wirkung des Rückstandes von Kaninchenharn war, so konnte er doch bei unmittelbarem Zusatz von Harn zu Blut behufs Bestimmung einer etwaigen Ausscheidung von Hirudin nicht in Frage kommen, da, wie sich zeigte, direkter Zusatz von frischem normalem Kaninchenharn zu den Blutproben, die Gerinnung in nicht nennenswerter Weise verzögert.

Versuch Nr. 5.

Normalblut gerinnt nach 14 Minuten. 15. Juli 1903. Dauer der Blutentnahme von 4 h 35′ bis 4 h 40′ 13″.

0,0599 g Harnrückstand von 40 ccm Kaninchenharn, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Röhre:	I enthält 5 ccm Blut und 0,1 ccm Lösung	II enthält 5 ccm Blut und 0,2 ccm Lösung	III enthält 4 ccm Blut und 0,2 ccm Lösung	IV enthält 3 ccm Blut und 0,2 ccm Lösung	V enthält 2 ccm Blut und 0,2 ccm Lösung
Zeit: 4 h 42′	Haut	normal	normal	normal	normal
4 h 45′	=		Haut	=	=
4 h 50′	=		=	Haut	=
5 h 3′	fertig	vacat	=	=	=
5 h 13′	=		fertig	fertig	=
5 h 25′	=		=	=	fertig

Nun ergab aber die Untersuchung der bei Gelegenheit der obigen Blutdruckversuche in Zwischenräumen abgepreßten Harne, daß denselben eine ganz erhebliche gerinnungshemmende Wirkung zukommt. Es kann also diese nur durch eine unmittelbare Ausscheidung des Hirudins durch die Nieren bedingt sein. Da die Menge des auf diese Weise mit dem Harne ausgeschiedenen Hirudins immerhin nur gering ist, und höchstens einige Prozente des eingeführten beträgt, sich aber aus der Bestimmung der Gerinnungszeit der Blutproben, die den Tieren von Zeit zu Zeit entnommen wurden, ein ziemlich schnelles und gleichmäßiges Wiedereintreten der Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erkennen gibt, so muß neben der Ausscheidung das Hirudin sonst noch eine Veränderung im Tierkörper erfahren, die es unwirksam macht. Wahrscheinlich ist der Vorgang der, daß allmählich von der vom Hirudin mit Beschlag belegten, zur Gerinnung nötigen Blutkomponenten wieder neue Mengen in das Blut, vermutlich aus den Geweben, gelangen und so zunächst das etwa noch frei im Blute vorhandene Hirudin binden, später aber die Hirudin-Wirkung aufheben. Hierfür spricht vor allem die neuerdings von Herrn Dr. Schittenhelm hier im Institut gemachte Beobachtung, daß nach Morawitsch hergestelltes Fibrinogen, nach Zusatz von Hirudin

zu seiner Lösung und abermaliger Umfällung, nicht mehr imstande ist, nach Zusatz von Serum zu gerinnen, auch dann nicht, wenn das letztere durch Säure oder Alkali aktivirt ist. Es läßt dies darauf schließen, daß es das Fibrinogen ist, welches für die Bindung des Hirudins vornehmlich in Frage kommt und durch sein Unwirksamwerden eben infolge dieser Bindung an Hirudin das Auftreten der Gerinnung auch im Blute verhindert. Näheres hierüber müssen weitere Untersuchungen, die wir anzustellen im Begriff sind, ergeben. Zu erwähnen wäre noch, daß der nach solchen Hirudin-Injektionen abgepreßte Harn sich stets eiweißfrei zeigte, wenigstens fielen die Hellersche Ringprobe und die Ferrocyankalium-Essigsäure-Probe negativ aus, sodaß also das Hirudin beim Passieren der Nieren diese selbst nicht, wenigstens in kürzerer Zeit, zu schädigen scheint. Einige Male fanden sich in solchem Harne klumpige, gelatineähnliche Massen, die in Wasser und kohlensaurem Natron löslich waren, deren Natur aber sonst nicht näher festgestellt wurde, eine Hirudinwirkung auf das Blut kam ihnen nicht zu.

Fassen wir nun nochmals kurz die Ergebnisse unserer Versuche zusammen, so dürfte aus denselben hervorgehen:

1. daß bei Berücksichtigung der angegebenen Vorsichtsmaßregeln im Darstellungsverfahren die Ausbeute an Hirudin, vor allem seine Wirksamkeit, sehr erheblich erhöht werden kann;

2. daß vor allem bei den Manipulationen der Fällung eine Schädigung des Hirudins eintreten kann;

3. daß das Hirudin nicht ganz dialyseunfähig ist, und daß es bei länger dauernder Dialyse an Wirksamkeit abnimmt;

4. daß es bisher uns nicht gelungen ist, durch irgend welche Zusätze zu dem mit Hirudin ungerinnbar gemachten Blute eine typische Gerinnung in kurzer Zeit wieder herbeizuführen;

5. daß es sich bei der gerinnungshemmenden Wirkung des Hirudins um einen quantitativen Einfluß auf einen, der für die Gerinnung nötigen Blutbestandteile, vermutlich um Bindung an Fibrinogen handelt, ein etwaiger Überschuß an Hirudin aber frei im Blutserum vorhanden und wirksam bleibt;

6. daß intravenöse Injektion von Hirudin selbst in großen Mengen keine nachweisbare Schädigung der Circulation, Respiration und des Allgemeinbefindens eines Kaninchens herbeiführt, und somit ohne Nachteil für das Tier, das Blut desselben auf längere Zeit hinaus ungerinnbar gemacht werden kann.

7. daß man aus dem normalem Harn des Kaninchens nach dialysieren und eindunsten desselben einen Rückstand erzielen kann,

der eine gerinnungshemmende Wirkung zeigt, während direkt benutzter normaler Kaninchenharn keine gerinnungshemmende Wirkung hat.

8. daß intravenös injiciertes Hirudin unverändert, jedoch nur in geringen Mengen mit dem Harne wieder ausgeschieden wird, während die Hauptmasse im Körper selbst unwirksam gemacht wird.

Die vorliegende Arbeit wurde im Kgl. pharmakologischen Institut zu Göttingen unter Leitung des Herrn Prof. Jacobj ausgeführt, dem ich für die gütige Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben, zu größtem Danke verpflichtet bin.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Über das Verhalten des Morphiums und seiner Derivate im Tierkörper.

Von

Dr. **Alex Babel.**

Unter den gegenwärtig in der Therapie am meisten gebrauchten Morphinderivaten befindet sich Codein, der Methylester des Morphins, und 2 synthetisch dargestellte Körper das Dionin, als Aethylester der höhere Homologe des Codeins und das Diacetylmorphin das unter dem Namen Heroin eine bedeutende Stellung in der Therapie sich erworben hat. In jüngster Zeit sind diese 4 Körper einer eingehenden Prüfung unterzogen worden von Mayor[1]) namentlich auch mit Hinsicht auf ihre toxischen Wirkungen. Wie aus andern, so geht auch aus dieser Arbeit zur Genüge hervor, welch eingreifende Veränderung in der Wirkungsweise dieser scheinbar so geringfügige Prozeß der Esterbildung am großen Morphinmolekül verursacht, wie einerseits die Art der Wirkung sich ändert und scheinbar unbeeinflußt davon die Toxicität sich ebenfalls in verschiedener Richtung anders gestaltet. Dieses Verhalten verlockte mich, eine Untersuchung vorzunehmen, um womöglich zu eruieren, welche Gründe es sein möchten, die bei so geringfügigen Änderungen desselben Moleküls eine so starke Verschiedenheit der pharmokodynamischen Wirkung bedingten.

Es sind dergleichen Änderungen in der Wirksamkeit ja schon en masse bekannt; uns war beim Morphin die Sache besonders verlockend mit Rücksicht auf die hohe praktische Bedeutung dieser Körper die also schon eine genaue klinische Erfahrung über die Wirkungen gestattet, und weil es sich um die Veränderung an alkoholischen und Phenolgruppen handelt.

Von vornherein ist nun sehr auffallend, daß Mensch und Tier gegenüber der Giftwirkung dieser Derivate sich so verschieden ver-

1) Mayor, Les dérivés de la morphine utilisés en thérapeutique. Revue médicale de la Suisse Romande. 1901—1902.

halten. Vergleichen wir die bei Einspritzung in die Ohrvenen erhaltenen Giftdosen [1]) bei Kaninchen mit denen, die sich aus klinischen und forensischen Erfahrungen am Menschen ergeben haben, so erhalten wir folgende Vergleichstabelle:

		Giftigkeit p. kg Kaninchen	Giftigkeit f. d. Menschen	
Morphin	$C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}$	0,400	giftiger	3.
Codein	$C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix}OCH_3\\OH\end{matrix}$	0,065	wenig giftig	2.
Dionin	$C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix}OC_2H_5\\OH\end{matrix}$	0,048	wenig giftig	1.
Heroin	$C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix}OCH_3CO\\OCH_3CO\end{matrix}$	0,038	am giftigsten	4.

Woher rührt nur diese Verschiedenheit in der Wirkung? Ist sie vielleicht abhängig von einer besonders ausgesprochenen Affinität des Einen dieser Körper zu Gehirnzellen oder von einer schweren Zerstörbarkeit mit lang sich ausdehnender Wirkung? Ich habe zunächst die erste Frage zu erledigen versucht und bediente mich wenn immer möglich dazu des Hundehirns; nur ausnahmsweise wurden auch Versuche mit Kaninchen gemacht. Die Alkaloide wurden stets vorher im Vakuum getrocknet und mit Ausnahme des phosphorsauren Codeins stets die salzsauren Verbindungen gebraucht.

Analytische Methode.

Nach längeren Voruntersuchungen habe ich der folgenden Methode den Vorzug gegeben: Die zu untersuchende Flüssigkeit (Gewebebrei) wurde mit Essigsäure angesäuert und mit etwas Ammonsulfat versetzt und kräftig aufgekocht. Es resultiert ein vollständig klares Filtrat, der Niederschlag wird mit Wasser ausgewaschen bis keine Spur der Alkaloide sich mehr nachweisen läßt. Um dies mit Sicherheit zu konstatieren, kann man sich bei Morphin und Heroin des Fröhdeschen Reactifs bedienen, dagegen bilden Codein und Dionin damit keine Färbungen, offenbar weil die entsprechenden Ester zu fest gebunden sind, eine Erscheiung, die uns vielleicht auch dem Verständnis über das Verhalten im Tierkörper näher führt. Wird dagegen zu der Probe ein Tropfen Formalin zugesetzt und dann das Fröhdesche Reactif hinzugefügt, so erhält man ganz schöne, blau-violette Färbungen. Die Filtrate wurden dann möglichst weit eingeengt und der Syrup mit Alkohol versetzt zur Ausfällung von Salzen und Eiweißkörpern. Nach 12 Stunden wurde die klare alkoholische Flüssigkeit abgegossen, der Niederschlag gewaschen und die Lösungen langsam eingedunstet bis

1) Mayor, l. c.

zu einem Volumen von ca. 5—10 ccm. Es wurde mit NH_3 alkalisch gemacht und im Scheidetrichter mit Chloroform ausgeschüttelt, bis dasselbe kein Alkaloid mehr aufnahm, was meist nach 4 Ausschüttelungen der Fall war. Die klaren Chloroformlösungen wurden bei geringer Wärme eingedampft, der Rückstand mit stark verdünnter Salzsäure aufgenommen, filtriert und in Wägegläschen die geringe Flüssigkeitsmenge langsam abgedunstet; es bilden sich dann sehr schöne Krystalle der salzsauren Alkaloide, die bei 80° getrocknet und dann gewogen wurden.

Diese Methode hat den Vorzug, daß alle Alkaloide genau nach demselben Verfahren bestimmt werden konnten; sie ist allerdings nicht absolut genau, da immer eine Spur von Farbstoffen mitgeht und die Krystalle deshalb meist etwas gelb erscheinen. Wir haben aber bei Kontrollproben so gut übereinstimmende Resultate erhalten, daß man fast annehmen darf, diese kleine Verunreinigung bilde eine konstante Erscheinungen und könnte die Vergleichungswerte, auf die es ja hauptsächlich ankommt, nicht erheblich stören. Die Hauptsache ist, daß bei dem Eindampfen der verschiedenen Lösungen die Temperatur nie über 70° steigt, da sonst Bräunung eintritt und lösliche Stoffe sich bilden, die nachher nicht mehr entfernt werden können. Bildet sich beim Schütteln mit Chloroform ein Emulsion, so wird am besten die Procedur abgebrochen und das Chlorofonn abgedunstet und wieder frisch angefangen.

I. Bestimmung der Affinität für die Gehirnzellen.

Das Gehirn eines durch Verbluten frisch getöteten Hundes wird möglichst schnell herausgenommen und zu einem feinen Brei zermahlen. Von diesem werden je 7 g abgewogen mit 50 cc NaCl.-Lösung (9%) versetzt und jeweils 0,1 g der Alkaloidsalze hinzugegeben. Die Gläser werden in einem Wasserbad bei 38° C. 3/4 Stunden gehalten unter regelmäßigem zeitweiligen Umschwenken ihres Inhaltes. Sofort nachher werden sie in die Centrifuge gebracht und 1/2 Stunde bei hoher Tourenzahl centrifugiert. Man erhält dann fast klare Lösungen, die sich leicht abhebern lassen, und in diesen sowohl als in dem Sediment werden die Alkaloide quantitativ bestimmt. Das Verhältnis zwischen der Höhe des Niederschlages und der Flüssigkeitssäule war ziemlich constant und betrug 2: 6. Es ist die Kenntnis dieses Verhältnisses ja von Bedeutung für die Abschätzung der Absorptionsfähigkeit des Gehirns für das betreffende Gift; denn wenn z. B. im Niederschlag 0,025 g gefunden würden und in der Flüssigkeit 0,075, so hätte man nicht das Recht, von einer eigentlichen Absorption zu reden.

Morphin.

m Hirn zugesetzt	0,1 g.		
Sediment gefunden	0,0246 g, entsprechend	30,5 %	Total 97,8 %
der Flüssigkeit gefunden	0,0543 g, "	67,3 %	

Codein.

m Hirn zugesetzt	0,1 g.		
Sediment gefunden	0,0308 g, entsprechend	35,9 %	Total 107,0 %
der Flüssigkeit gefunden	0,0610 g, "	71,1 %	

Dionin.

m Hirn zugesetzt	0,1 g.		
Sediment gefunden	0,0366 g, entsprechend	36,6 %	Total 106,3 %
der Flüssigkeit gefunden	0,0697 g, "	69,7 %	

Heroin.

m Hirn zugesetzt	0,1 g.		
Sediment gefunden	0,0421 g, entsprechend	42,1 %	Total 102,8 %
der Flüssigkeit gefunden	0,0607 g, "	60,7 %	

Es ergibt sich aus dieser Tabelle, daß erstens dem Gehirn tatchlich die Fähigkeit der Absorption für die verschiedenen Alcaloide kommt, so gut sich dies in diesen ja ziemlich primitiven Versuchen monstrieren läßt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Alcaiden sind relativ gering; namentlich bei den 3 ersten, dagegen macht ch doch die erhöhte Absorption des Heroin deutlich geltend gegener den 3 andern. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, daß r ja nicht genau wissen, auf welchen Hirnteil die Alcaloide einrken, und da andrerseits doch wahrscheinlich die Absorption um so ößer sein würde, je mehr spezifische, empfängliche Zellen vorhanden id, so läßt sich aus einem solchen Hirngemenge natürlich kein dikter Schluß auf die Bindungsintensität irgend einer anatomisch beenzten Stelle im Hirn ziehen, die quantitativ im speziellen Versuch n einer für das Alcaloid indifferenten Masse zurückgedrängt wird. Es sehr wohl möglich, daß die Differenzen zwischen den einzelnen ibstanzen viel deutlicher würden, wenn es gelänge', die respektiven hirnpartien mehr isoliert mit ihnen in Berührung zu bringen.

. Oxydationsfähigkeit der Gewebezellen in Gegenwart von Sauerstoff.

Wie für den vorigen Versuch wurde wieder das Gehirn eines en durch Verbluten getöteten Hundes zermahlen, und von dem Gehirnei je 7 g in 4 Kölbchen abgewogen. Der Hirnbrei wurde mit 70 cc ‰ NaCl-Lösung kräftig emulgiert und in jedes Kölbchen 0,1 g r Alcaloide gebracht. Jedes Kölbchen war mit doppelt durchbohrtem ork verschlossen, durch dessen eine Öffnung ein Glasrohr bis auf n Grund ging, das unten mit feiner Gaze umwickelt war, sodaß

beim Durchblasen von Sauerstoff eine Menge kleiner Bläschen aus d Gaze in die Flüssigkeit übertraten. Die Kölbchen wurden im Wasse bade bei 38° 4 Stunden lang gehalten und alle 20 Minuten währe 1 Minute ein kräftiger O—Strom durch jedes hindurchgeleitet. Na Ablauf der 4 Stunden wurde der Inhalt der 4 Kölbchen in der ang gebenen Weise auf die Alcaloide verarbeitet; Die Resultate sind f gende:

	Morphin	Dionin	Heroin	Codein
wiedergefunden	92,9 %	97 %	100,8 %	105,0 %

Wie im vorigen Versuch, so sind auch hier die Differenzen nic groß, was z. T. an den erwähnten Verhältnissen liegen mag; d Morphin scheint am leichtesten, das Codein am schwersten angegriff zu werden. Es stimmt dies ziemlich gut überein mit den Angaben v Faust[1]), Cloetta[2]) u. Bouma[3]) betreffend die Zerstörungsfähigk des Organismus gegenüber Morphin und Codein. Man könnte sich n noch fragen, wie sich die Körper gegenüber andern Geweben z. B. d Leber verhalten werde, von der man ja immer angenommen hat, daß eine besondere Rolle bei Giftzerstörung im Organismus spiele. I aber bereits Cloetta (l.c.) gezeigt, daß dieser Einfluß ein geringer, so ha ich darauf verzichtet; denn es ist ja sehr gut möglich, daß die Z störung in der Leber sich auf die erwähnte Weise nicht demonstrier läßt, da wahrscheinlich die Affinität der Gifte zu den Gehirnzell eine ganz anders geartete ist, als die zu den Leberzellen und der Z störungsprozeß hier vielleicht durch Zellsekrete veranlaßt wird u nicht wie dort wahrscheinlich durch direkte Zellanlagerung des Gift Nach den Untersuchungen von Bouma muß aber jedenfalls die Z störungsfähigkeit des Hundes gegenüber dem Codein in allen Organ eine sehr geringe sein.

III. Oxydation durch Organe von mit Morphin immunisierten Tieren.

Da nach den Untersuchungen von Bouma es nicht gelingt, Tie mit Codein zu immunisieren und dieselben auchkeine erhöhte Zerst rungsfähigkeit für das Gift erwerben, andrerseits aber nach Faust u Cloetta bei der Imunisierung mit Morphin das Gift in größerem U fange im Körper zerstört wird, so war es interessant zu versuchen, ob vi leicht auf dem Umweg der Morphinimmunisierung eine Zersetzungsfähi keit auch für die andern Alcaloide erworben werden könnte. Es stand

1) Faust, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. XLIV. S. 217.
2) Cloetta. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. L. S. 453.
3) Bouma, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. L. S. 353.

mir für diese Versuche 2 wertvolle Tiere zu Gebote, nämlich zwei Kaninchen, die schon seit 8 Monaten mit Morphin immunisiert worden waren und von denen jedes seit längerer Zeit täglich 0,25 g Morphin bekam. Da das Hirn der Tiere klein ist, so konnte nur je 1 Versuch mit Tier ausgeführt werden und habe ich dafür die Substanzen Codein und Heroin gewählt. Das Hirn der verbluteten Tiere wurde genau in der oben beschriebenen Weise verwendet und wurde durch die Kölbchen auch je 4 Stunden Sauerstoff durchgeleitet; das Gewicht der Hirne betrug je ca. 8 g und wurde 0,1 g. Alcaloid zugesetzt. Die Resultate sind folgende:

Codein wiedergefunden 106,1 %, Heroin 84,4 %.

Das Ergebnis stimmt, was das Codein anbetrifft, ganz überein mit dem obigen Versuch mit Hundehirn; die Angewöhnung an Morphin scheint also nicht imstande zu sein, die Gehirnzellen für das Codein ebenfalls zu präparieren. Dieses Resultat wäre eine Ergänzung zu den Befunden von Bouma. Das Heroin dagegen scheint bedeutend mehr angegriffen zu werden von dem immunisierten Tier; es mag dies vielleicht in Beziehung stehen zu der näheren chemischen Verwandtschaft dieser Substanz zum Morphin, die sich ja auch in dem Eingangs erwähnten Verhalten zur Fröhdeschen Reaktion äußert; es gewinnt dieser Befund auch dadurch noch besonders an Interesse, als es zweifelsohne Fälle gibt, wo beim Menschen wenigstens eine Angewöhnung an Heroin eintritt. Es wird sich wohl Gelegenheit finden, auf diese interessanten Verhältnisse zurückzukommen und sie weiter zu verfolgen. Selbstverständlich habe ich durch einen besonderen Versuch mich noch überzeugt, daß das normale Kaninchenhirn dem Heroin gegenüber sich indifferent verhält bei der nämlichen Versuchsanordnung. Um noch einen Versuch mit Codein auch an einem ganzen Tier auszuführen, wie dies von Cloetta geschehen, habe ich eine seit 10 Monaten mit Morphin immunisierte Taube gewählt. Das Tier hatte jeden Tag 0,17 g Morphin erhalten, also mehr als die sicher letale Dosis. Durch eine Reihe von Versuchen stellte ich fest, daß die letale Dosis für Tauben hiesiger Gegend 0,06 g Codein phosphor. beträgt. Die Taube wurde einen Tag lang nicht injiciert und bekam dann an Stelle des Morphins 0,08 g Codein phosphor. Das Tier starb 4 Stunden nach der Injektion unter Krämpfen. Bei der Analyse des Codeins wurden wiedergefunden 0,077 g Codein phosphor. = 97 %. Also auch im Gesamtorganismus bildet sich bei Morphinimmunität keine gesteigerte Zersetzungsfähigkeit für das Codein aus.

Die bisherigen Versuche haben uns noch keine bestimmte Ant-

wort auf die Frage gegeben, warum die nahe verwandten Körper ein so verschiedene Giftigkeit besitzen. Allerdings hat der Absorptionsversuch gezeigt, daß das Heroin am reichlichsten vom Gehirn aufgenommen wird, und das ist ja schon eine Stütze für die größere Giftigkeit dieser Substanz. Nun muß man aber in Betracht ziehen, daß diese verschiedene Giftigkeit ja nicht nur auf einer einzelnen Eigenschaft des betreffenden Alcaloids beruhen kann, sondern vielleicht durch das gleichsinnige Zusammenwirken mehrerer Faktoren bedingt sein kann. Ich versuchte deshalb diese einzeln festzustellen, indem ich zunächst in Würdigung der Befunde von H. Meyer[1]) und Overton die Fettlöslichkeit der einzelnen Körper feststellte.

IV. Lösbarkeit in Fetten.

Die Alcoloide wurden in einer Menge von 0,1 g des Salzes in 20 ccm Wasser gelöst; dann wurde durch vorsichtigen Zusatz einer verdünnten Natriumbicarbonatlösung das Alcaloid in Freiheit gesetzt, wobei ein Überschuß wegen Emulsionsbildung beim Schütteln zu vermeiden ist. Nachdem die Lösungen während 1 Stunde völlig klar geblieben, wurden sie mit 20 ccm Olivenöl versetzt und 15 Minuten lang gleichmäßig geschüttelt. Die in Ruhe gekommenen Flüssigkeiten trennen sich sofort und nach 2 Stunden sind sie vollkommen klar, sodaß mit Leichtigkeit 19 ccm klares Wasser abgelassen werden können. Dieses wird nun mit Chloroform vollständig erschöpft, das Chloroform verdampft, der Rückstand in wenig verdünnter HCl aufgenommen und die Alcaloide auskrystallisieren gelassen. Es wurde dabei stets darauf geachtet, daß bei allen Körpern gleichmäßig geschüttelt wurde und die Temperatur dieselbe war (23° C.). Bei der Analyse ergaben sich nun folgende Differenzen.

	Heroin	Codein
Zugesetzt	0,1 g	0,1 g
Im Wasser wiedergefunden .	0,0592 g = 59,2 %	0,0769 g = 76,9 %
	Dionin	**Morphin**
Zugesetzt	0,1 g	0,1 g
Im Wasser wiedergefunden .	0,0816 g = 81,6 %	0,0882 g = 88,2 %

Wir sehen, daß auch hier das Heroin wieder deutlich am einen Ende der Reihe steht mit der größten Löslichkeit in Öl.

V. Aufsaugung durch den Darm.

Durch eine Beobachtung von Herrn Prof. Cloetta über die außerordentlich schnelle Resorption von Heroin vom Rectum aus beim

1) H. Meyer, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII.
2) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

Menschen und die intensive Wirkung bei dieser Applikationsweise schon innerhalb 5 Minuten) wurde ich veranlaßt zu untersuchen, ob vielleicht die verschiedene Giftwirkung auch mit verschieden rascher Resorption zusammenhängen möchte, indem dann vielleicht nicht die absolute Giftigkeit sondern mehr der massive Eintritt der Wirkung bei den einzelnen Alcaloiden maßgebend wäre. Um diese Verhältnisse zu prüfen, wurde in folgender Weise vorgegangen: Ein unter leichter Äthernarkose stehendes Kaninchen wurde laparotomiert, ein Stück Dünndarm von ca. 20 cm Länge hervorgezogen, an beiden Enden unter genauer Schonung der Mesenterialgefäße abgebunden und dann in das so isolierte Stück je 0,1 g des Alcaloids in 9‰ NaCl-Lösung eingespritzt. Der Darm wurde reponiert, das Tier schlief nun ruhig weiter, ohne besondere Erscheinungen zu zeigen außer bei dem Heroinversuch, wo Krämpfe auftraten. 15 Minuten nach der Injektion wurde das Darmstück hervorgeholt und sein Inhalt analysiert. Es wurden dabei an nicht resorbierten Alcaloiden wieder gefunden.

Morphin	Heroin	Codein	Dionin
81,8 %	58 %	57 %	54 %

Auch bei dieser Versuchsreihe besteht wieder eine Gruppenbildung, indem am einen Ende das Morphin steht mit langsamer Resorption, am andern die 3 andern Körper, die ja auch bedeutend giftiger sind für das Kaninchen. Hier gerade aber macht sich der Umstand wieder recht unangenehm bemerkbar, daß eben Mensch und Tier so verschieden auf diese Körper reagieren und deshalb auf den Menschen gehende genauere Schlüsse nicht gezogen werden können.

Versuchen wir auf Grund der in dieser Untersuchung niedergelegten Resultate die Eingangs gestellte Frage nach der Ursache der verschieden intensiven Wirkung zu beantworten, so ergibt sich sofort, daß kein einzelner Punkt so intensiv und hervortretend wäre, daß auf ihm allein basierend diese Verschiedenheit erklärt werden könnte. Wir werden vielmehr zu der Annahme gezwungen, daß es sich um ein wahrscheinliches Zusammenwirken mehrerer Faktoren handelt, wobei neben den von mir studierten vielleicht noch andere uns zur Zeit unbekannte hinzutreten. Alle die von mir geprüften Verhältnisse beziehen sich mehr auf physikalisch-chemische Vorgänge, nicht geprüft konnte dagegen werden die eigentlichste chemische Veränderung, die in erster Linie eben ihren Ausdruck in der Funktionsstörung des betreffenden Organismus findet.

Stellen wir die bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden erhaltenen Resultate in einer Tabelle zusammen, so ergibt sich folgende Gruppierung:

I. Affinität für das Gehirn.	Am schwächsten bei Morphin	Codein	Dionin	Heroin
II. Oxydation durch Gehirnbrei.	Am stärksten bei Morphin	Dionin	Heroin	Codein
III. Löslichkeit in Öl.	Am schwächsten bei Morphin	Dionin	Codein	Heroin
IV. Resorption im Dünndarm.	Am langsamsten bei Morphin	Heroin	Codein	Dionin

Wir können aus dieser Zusammenstellung entnehmen, daß diejenigen Faktoren, welche betreffend Giftwirkung in demselben Sinne wirken, tatsächlich auch beim Morphin eine deutliche Zusammenwirkung erkennen lassen, die dahin zielt, die Giftigkeit des Morphins für den Tierkörper herabzusetzen. Es steht dieser Befund somit in hübscher Übereinstimmung mit den eingangs erwähnten Ergebnissen von Mayor; hier liegt sozusagen die Analyse jener Ergebnisse vor uns. Die Übereinstimmung ließe sich ohne Gewalt auch bezüglich des Heroin noch vollkommener gestalten, wenn man berücksichtigt, daß bei der Resorptionsprüfung sehr wohl die drei andern Alcaloide beliebig ihre Plätze vertauschen könnten, da die Unterschiede unter einander gar nicht in Betracht fallen gegenüber der starken Differenz zum Morphin. Wir bekämen dann, indem wir die Verschiebung im Sinne des Pfeils vornehmen, in der letzten senkrechten Kolonne 3 mal Heroin, also dort, wo die Faktoren am stärksten zur Geltung kommen, die wir auch für eine intensive Giftwirkung am meisten verantwortlich machen müssen.

XVI.

Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Kindlein Jesu zu Warschau (Vorstand: Dr. med. T. v. Dunin).

Experimentelle Untersuchungen über Blutalkalescenz.

Von

Dr. **Anastazy Landau,**

Assistenten der Abteilung.

Bei der Zersetzung von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten entstehen im Körper saure Zwischenprodukte, welche größtenteils zu CO_2 verbrannt und in diesem Zustande durch die Lungen eliminiert werden; der übrige nicht oxydable Teil dieser Verbindungen wird in Verbindung mit Alkali durch die Nieren ausgeschieden.

Aus diesem Grunde können wir wohl den gesamten Stoffwechsel gewissermaßen als Säurewechsel betrachten, dessen Intensität durch die Tatsache verständlich wird, daß ein erwachsener Mensch in ruhendem und hungerndem Zustande etwa 8 g CO_2 durch die Lungen und etwa 8 g Ammoniak, das in einen neutralen Körper — den Harnstoff — übergeht, täglich ausscheidet. Wird die weitere Umarbeitung dieser sauren Produkte infolge von pathologischen Einflüssen vermindert oder gar aufgehoben, dann tritt allmählich oder plötzlich ihre Anhäufung im Körper ein, wodurch das Bild einer schweren Intoxikation hervorgerufen werden kann, z. B. Coma diabeticum. Wir können so eine Vergiftung experimentell bei Pflanzenfressern durch die Einführung von mineralischen oder nicht oxydablen organischen Säuren hervorrufen. Nach den Untersuchungen von Walter[1]) ist der Tod der mit Säuren vergifteten Tiere Folge der Verarmung des Körpers an alkalischen Bestandteilen, was ursprünglich zur Reizung und schließlich zur Lähmung des Atmungscentrums führt. Abgesehen von der spezifischen Wirkung einiger Säuren (z. B. der Carbaminsäure), beruht ihre schädliche Wirkung darauf, daß sie die Basen des

1) F. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. VII. Bd. S. 148. 1877.

Körpers binden. Die Diagnose einer Säureintoxikation und die Beurteilung ihrer Intensität beruht hauptsächlich auf der Untersuchung der Blutalkalescenz.

Es gibt drei Methoden zur Bestimmung der Blutalkalescenz: die Veraschungsmethode, die gasometrische und Titrationsmethode.

Die erste geht von der Blutveraschung aus. In der Asche werden einerseits die basischen, andererseits die sauren Bestandteile bestimmt (Na_2O, K_2O ..... P_2O_5, Cl etc.), die erhaltenen Werte werden dann auf ein einheitliches Maß umgerechnet und der Unterschied zwischen der Summe der alkalischen und der sauren Elemente ergibt uns den Wert für die Blutalkalescenz.

Die zweite oder sogenannte gasometrische Methode ist ebenfalls wie die vorige eine indirekte. Der Grad der Blutalkalescenz wird hier durch den Gehalt des Blutes an CO_2 gemessen, da der größte Teil der mineralischen Basen des Blutes aus Mono- und Bicarbonaten besteht. Obwohl diese Methode sehr exakt ist und die wichtigste Funktion der Blutalkalescenz bestimmt, besitzt sie doch andererseits auch wichtige Fehlerquellen, welche den Wert dieser Methode bedeutend beeinträchtigen. Vor allem bleiben bei der gasometrischen Methode außer den Carbonaten alle anderen basischen Bestandteile unberücksichtigt. Weiter gibt sie uns keine Aufklärung über den Gehalt des Blutes an Mono- resp. Bicarbonaten, sodaß die Berechnung der Blutalkalescenz nach dem CO_2-Gehalt des Blutes verschieden ausfallen wird, je nachdem wir auf $NaHCO_3$ oder auf Na_2CO_3 umrechnen; im ersten Falle wird die Blutalkalescenz zweimal kleiner sein. Den wichtigsten Einwand dieser Methode gegenüber machte aber Zuntz, indem er zeigte, daß bei ein und demselben Alkaligehalt des Blutes der Gehalt desselben an CO_2 verschieden sein kann, je nach dem partiellen Druck der Kohlensäure in den Lungenalveolen, welcher wieder wie bekannt von der Atmungsmechanik abhängig, beträchtlichen Schwankungen unterliegt.

Die dritte Methode und zwar die titrimetische beruht auf der Bestimmung der Blutalkalescenz nach den allgemeinen chemischen Grundsätzen mittelst Säure und Indicator: Lakmus, Lakmoid etc. Sie wurde vor Jahren von Zuntz[1]) vorgeschlagen und später von seinen Schülern[2]) (besonders von A. Loewy) verfeinert, indem sie zeigten, 1. daß man besser tut, sich bei der Titrierung des Lakmoids, welches

1) Zuntz. Beiträge zur Physiologie des Blutes. Hermanns Handbuch der Physiologie. Bd. IV. Bonn 1868.

2) B. Lehmann, Pflügers Archiv. Bd. LVIII. S. 428 und A. Loewy, Ebenda S. 462. 1894. W. Cohnstein, Virchows Archiv. Bd. CXXX. S. 332. 1892.

auf CO_2 unempfindlich ist, zu bedienen und 2. um für die Blutalkalescenz konstante Werte zu bekommen. d. h. sie von der Art der angewandten Säure oder ihrer Concentration, sowie von der Temperatur des Blutes etc. unabhängig zu machen, man das Blut nach vorheriger Lösung der roten Blutkörperchen, mit anderen Worten also das lackfarbene Blut titrieren muß.

Die Werthe für die Blutalkalescenz sind nach der Zuntz-Loewyschen Methode bestimmt viel höher, als nach den beiden anderen Methoden. So ergibt z. B. die Zuntz-Loewysche Methode für die Alkalescenz von 100 ccm Kaninchenblut 350—400 mg NaOH (s. Tab. I), während nach der Veraschungsmethode diese Alkalescenz nur 180 mg NaOH [1]) beträgt. Wenn wir annehmen, daß der CO_2-Gehalt des Kaninchenblutes 40 % [2]) beträgt, und wenn wir diesen CO_2-Wert auf anderthalbbasisches Natriumcarbonat[3]) ($Na_2CO_3 + NaHCO_3$) umrechnen, so ergibt sich die Alkalescenz derselben Blutmenge nur gleich 109 mg NaOH.

Wie ersichtlich, sind die Unterschiede bei der Anwendung verschiedener Methoden ziemlich beträchtlich. Die höchsten Werte für die Blutalkalescenz gibt uns die Titrationsmethode und zwar deshalb, weil sie außer den mineralischen Basen (Carbonate, Phosphate) auch die säurebindende Eigenschaft des Eiweißes berücksichtigt, welche wahrscheinlich davon herrührt, daß das Eiweißmolekül u. a. auch

---

1) Ich verfüge nicht über eigene Aschenanalysen des Kaninchenblutes. Die Zahl, die ich oben angebe, habe ich nach der Umrechnung der von Abderhalden (Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XXIII) stammenden Daten erhalten. 1000 g Kaninchenblut enthalten:

Na_2O	= 2,785		2,785
K_2O	= 2,108	auf Na_2O umgerechnet.	2,391
CaO	= 0,072		0,080
MgO	= 0,057		0,088
			4,344 Na_2O

Cl	= 2,898			
P_2O_5 (anorg.)	0,685	auf Na_2O berechnet	2,530	(berechnet als anderthalb
			0,449	basisches NaPhosphat —
			2,979	1 Na_2HPO_4 + 1 NaH_2PO_4).

SO_3 wurde hier nicht berücksichtigt, da es vom Eiweiß herrührt. Danach enthalten 1000 g Blut 4,344 Na_2O (basische Bestandteile), 2,979 Na_2O (saure Bestandteile) = 1,365 g Na_2O. 100 g Blut enthalten also 136,5 mg Na_2O = 176 mg NaOH. Die Alkalescenz von 100 ccm Blut = 105 g beträgt also 184,8 mg NaOH.

2) Anastazy Landau, Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXXIX.

3) 40 ccm CO_2 wiegen 80 mg (abgerundete Zahl). Bei der Berechnung der CO_2 auf anderthalbbasisches Natriumcarbonat wird ein Molekel (Molekulargewicht 44) 1½ Molekeln NaOH (Molekulargewicht 40) äquivalent sein, weshalb 80 mg CO_2 $\frac{60 \cdot 80}{44}$ = 109 mg NaOH entsprechen.

basische Gruppen (NH_2?) enthält. Die Zuntz-Loewysche Metho ergibt also die Gesamtalkalescenz des Blutes (die anorganische sow die organische) im Gegenteil zu der Veraschungs- und der gasomet schen Methode, welche ausschließlich die anorganische Alkalesce — entweder die ganze oder ihren wichtigsten Teil — berücksichtig

Gegen die Zuntz-Loewysche Methode sowie gegen die A schauungen dieser Schule tritt energisch Kraus[1]) auf. Nach dies Forscher sollte man bei der Titrierung des Blutes nur die anor nischen Bestandteile berücksichtigen, nicht aber die organisch Wenn wir die Eiweißkörper zu den alkalischen Blutbestandtei zählen wollen, so stellen wir nach Kraus die ganze Frage Alkalimetrie des Blutes auf eine sehr schwankende Grundlage. „W man aber schließlich immer auch als organische basische Affinitä bestimmen will oder bestimmt, ist keineswegs mehr mit dem identi und vergleichbar, was in den Geweben gebildete Säuren aufnim was an die Gewebsflüssigkeiten Anteile zur Neutralisierung der ni fortzuschaffenden sauren Verbindungen abgibt und was somit Durchschnittsmaß der Reaktionsverhältnisse der Gewebe darstell Dem Gesagten zufolge fordert Kraus, daß man enteiweißtes B titriere. Die darauf gestützte Titriermethode von Kraus besteht der Enteiweißung lackfarbenen Blutes mittelst Ammonsulfat und B stimmung der Alkalescenz des Filtrates, wobei er sich als Indikat des Methyl-Orange bedient. Die nach dieser Methode erhalten Zahlen bestimmen die anorganische, d. h. native Alkalescenz Blutes und stimmen (bei Rind und Pferd) mit der Alkalescenz üb ein, welche auf Grund der Aschenanalysen von Abderhalden b rechnet wurden.

Es taucht jetzt die Frage auf, ob, wie dies Kraus behaupt die bei dem Aufbau des Eiweißmoleküls beteiligten basischen Grupp wirklich jener physiologischen Funktion entbehren, welche den mi ralischen Alkalien eigen ist. Eigentlich hat Kraus diese seine B hauptung durch keine faktischen Beweise gestützt; er gibt selbst z daß zu Gunsten seiner Methode die Unveränderlichkeit der erhalten Zahlen und das approximative Übereinstimmen mit den Aschenan lysen sprechen. Dies berechtigt aber keineswegs zu dem Schlus daß die organischen Basen bei der Säurevergiftung keine Rolle spiel

Die folgende Arbeit hat den Zweck, auf die angeführte Fra etwas Licht zu werfen.

Auf Grund von experimentell hervorgerufener Säureintoxikati

1) Fr. Kraus, Über die Verteilung der Kohlensäure im Blute. Festschr Graz 1897. Virch. Jahresber. 1897. I. S. 134.

i Kaninchen war ich bestrebt, die Frage zu lösen, ob und in elchem Grade die organischen Basen resp. Eiweißkörper im stande id, die in den Organismus eingeführten oder in ihm entstandenen ueren Produkte zu binden. Die in der mir zugänglichen Literatur rhandenen Daten zu dieser Frage sind sehr spärlich. Spiro und msel[1]) haben festgestellt, daß das Bluteiweiß in vitro enorme engen von Säuren zu binden im stande ist und daß diese Eigenhaft vielen Eiweißkörpern gemeinsam ist. Ich möchte mich aber cht entschließen, diese Ergebnisse in ihrer ganzen Ausdehnung auf s Blut und Gewebe lebender Tiere anzuwenden, weil diese Autoren cht die säurebindende Kraft von gelöstem Eiweiß, ndern von gefälltem, mit welchem wir in vivo gar chts zu tun haben, bestimmt haben.

Eine sehr beachtenswerte Bemerkung zu der uns beschäftigenn Frage finden wir in der Arbeit von Magnus-Loewy[1]), welcher stgestellt hat, daß im Coma diabeticum die Abnahme der gemten Alkalescenz des Blutes beträchtlicher ausfällt, als daß man e ausschließlich auf die anorganischen Alkalien zurückführen nnte. Aus diesem Grunde gelangt Magnus-Levy zu dem Schluss, ß wahrscheinlich ein Teil der im Organismus angehäuften β-Oxyttersäure in Verbindung mit Eiweiß kreist.

Ich gehe jetzt an die Übersicht der eigenen Untersuchungen, elche an Kaninchen, die sich als Pflanzenfresser vorzüglich zum udium der Säurevergiftung eignen, ausgeführt wurden. Meine Verche setzen sich aus drei Serien zusammen: 1. Versuche an normalen Tieren, 2. an mit Salzsäure vergifteten Kaninchen („exogene" urevergiftung), 3. an mit Phosphor vergifteten Kaninchen, bei elchen, wie dies H. Meyer's[2]) Untersuchungen nachgewiesen haben, enfalls eine Säurevergiftung, nur „endogenen" Ursprungs, zustande mmt.

Die Methodik der Versuche war folgende: einem normalen er vergifteten (über die Vergiftung siehe unten) Kaninchen ließ n sub finem vitae das Blut aus der Carotis in eine Porzellanschale ßen, in der sich 0,1 g neutrales Natriumoxalat ausgebreitet bend. In 5 ccm des Blutes bestimmte ich die Alkaescenz nach der ethode von Zuntz-Loewy (mineralische und organische Alkalesnz), wobei ich mit $^1/_{20}$ Normal-Schwefelsäure mit Lakmoid als In-

1) Spiro und Pemsel, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXVI.

2) Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehung zum Coma beticum. Arch. f. experim. Pharmak. Bd. XLII. S. 193—198. 1899.

3) Siehe Kraus l. c.

dikator titrierte. Dann bestimmte ich die Alkalescenz des Blutes nach der Methode von Kraus (mineralische Alkalescenz). Zu diesem Zwecke gab ich zur Auflösung der roten Blutkörperchen zu 15 ccm Blut 2—4 ccm chemisch reinen Äthers, verdampfte den Äther auf einem Wasserbade bei 40° C., und fügte zu 10 ccm lackfarbenen Blutes 40 ccm gesättigter Lösung von Ammonsulfat hinzu. Von dem so erhaltenen farblosen und eiweißfreien Filtrat entnahm ich 25 ccm (2—3fach mit Wasser verdünnt), welche 5 ccm Blut entsprachen, zur Bestimmung der Alkalescenz. Ich muß hervorheben, daß ich mich auch in diesem Falle als Indikator nicht des Methyl-Orange, wie Kraus vorschlägt, sondern des Lakmoids bediente, und zwar aus zwei Gründen: Erstens, weil man, um bei der Bestimmung der gesamten Alkalescenz (Methode von Zuntz-Loevy) einerseits und der mineralischen andererseits miteinander vergleichbare Werte zu erhalten, unbedingt in beiden Fällen denselben Indikator anwenden mußte. Methyl-Orange ist aber zur Bestimmung der gesamten Alkalescenz absolut ungeeignet. Zweitens habe ich mich überzeugt, daß bei der Titrierung des entfärbten und enteiweißten Blutes das nach der Vorschrift von A. Loewy vorbereitete Lakmoidpapier bestimmt empfindlicher ist, als das nach Kraus' Vorschrift angewandte Methyl-Orange. Ich füge noch hinzu, daß das von mir angewandte Ammonsulfat auf Lakmoid alkalisch reagierte, weshalb ich bei der Berechnung der nativen Alkalescenz eine entsprechende Korrektion einführen mußte, und zwar 1 ccm der Ammoniumsulfatlösung entsprach 0,028 ccm $^1/_{20}$ Normal-Schwefelsäure.

Die organische oder Eiweißalkalescenz des Blutes wurde indirekt bestimmt, nämlich durch Substrahieren der mineralischen Alkalescenz von der gesamten.

Indem ich weiter die in der Literatur bis jetzt gar nicht berührte Frage aufklären wollte, wie die Säureintoxikation auf das Plasma und die roten Blutkörperchen einwirkt und in welchem Grade beide der Übersäuerung des Organismus entgegenwirken, habe ich meine Untersuchungen auf das Plasma und die roten Blutkörperchen ausgedehnt. Zu diesem Zwecke unterwarf ich das Blut der Sedimentierung während 24—48 Stunden bei 0°. Ich entnahm das Plasma und bestimmte wie im Gesamtblute die gesamte Alkalescenz (in 5 ccm), die mineralische (in einer Menge des Filtrates, welche 4—5 ccm Plasma entsprach) und indirekt — die organische.

Weiter bestimmte ich nach der Methode von Bleibtreu das Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen. In 5 ccm Plasma bestimmte ich den N nach Kjeldahl. 10 ccm Blut verdünnte

ich mit der gleichen Menge annähernd blutisotonischer NaCl-lösung (0,95 %), und in 10 ccm so erhaltenen verdünnten Plasmas bestimmte ich den N nach Kjeldahl. Auf Grund der Werte für den N des Gesamtplasmes und des verdünnten Plasmas führte ich nach der Formel $x = \frac{s}{b} \cdot \frac{l,}{l_0 - l,}$ [1]) die Berechnung des Verhältnisses des Plasmas zu den Blutkörperchen aus (x Volumen des Plasmas in Proc.; s Menge des genommenen Blutes in ccm, b Volumen der zugegebenen Kochsalzlösung, l_0 N des Plasmas, l, N des verdünnten Plasmas).

Auf Grund der Alkalescenz des Blutes, des Plasmas und des Verhältnisses des letzten zu den roten Blutkörperchen berechnete ich deren gesamte mineralische und organische Alkalescenz. Was die Alkalescenz der Körperchen betrifft, so muß ich bemerken, daß unsere Daten nicht absolut genau sein können, da sie durch Zusammenstellung einiger oder sogar mehrerer Analysen indirekt erhalten sind.

Wegen der großen Zahl von Analysen fehlte mir manchmal das Material (besonders unverdünntes Plasma), um die Probe von Bleibtreu auszuführen, Deshalb widmete ich in jeder Versuchsserie eine oder zwei Untersuchungen ausschließlich der Bestimmung des Verhältnisses zwischen dem Plasma und den Blutkörperchen. Dann nahm ich größerer Genauigkeit halber doppelte Mengen vom Ausgangsmaterial zu den N-Bestimmungen, d. h. 10 ccm unverdünntes Plasma und 20 ccm verdünntes. In den Versuchen, in denen ich aus verschiedenen Gründen die Probe von Bleibtreu nicht durchführen konnte, nahm ich an, daß das Verhältnis der Blutkörperchen zum Plasma der Durchschnittszahl aus der entsprechenden Versuchsreihe gleich ist. Ich glaube kaum, daß der Fehler, welcher auf diese Weise bei der Berechnung der Alkalescenz der Blutkörperchen entstehen könnte, beträchtlich ist. Denn wenn wir die Zahlen für die Körperchen in einzelnen Versuchen mit den Durchschnittszahlen der ganzen entsprechenden Serie zusammenstellen, so sehen wir, daß die Unterschiede minimal sind: in der 1. und 3. Serie etwa 2 Proc., nur in einem Versuche X der 2. Serie erreicht er 7 Proc. (siehe unten Tab I, II III).

In der vorliegenden Arbeit habe ich noch einen Punkt berücksichtigt, nämlich das Verhältnis zwischen der organischen Alkalescenz und dem Eiweißgehalte des Blutes resp. des Plasmas und der Körperchen. Ich bestimmte also den N-Gehalt des Blutes (in 5 ccm nach der Kjedahlschen Methode), und da ich in den oben angeführten Versuchenden N-Gehalt des Plasmas und das Verhältnis des

letzteren zu den roten Blutkörperchen schon bestimmt hatte, konnte ich indirekt auch den N-Gehalt dieser berechnen.

In allen Versuchen habe ich das Volumenverhältnis eingeführt, sodaß ich endgültig auf 100 ccm Blut resp. Plasma oder Blutkörperchen berechnete.

Nach diesen Vorbemerkungen über die Methodik gehen wir jetzt zur eingehenden Analyse der ermittelten Zahlen über.

In der Tab. I sind die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe an normalen Kaninchen zusammengestellt. Die Durchschnittszahl für

Tabe

Blut von

Versuch	Datum	Körpergewicht in g	Gesamtalkalescenz des Blutes	Mineralische (Native) Alkalescenz des Blutes	Organische Alkalescenz des Blutes	Gesamtalkalescenz des Plasmas	Mineralische Alkalescenz des Plasmas	Organische Alkalescenz des Plasmas
			in mg NaOH in 100 ccm					
I	19. I. 1904		346	165,6	180,4	136	114	22
II	28. I. „	2350	398	181,6	216,4	166	133,6	32,4
III	1. II. „	2400	358	167	191	134	114	20
IV	4. II. „	2890	368	173	215	—	—	—
V		2400	—	—	—	—	—	—
durchschnittlich			372,5	171,8	200,7	145,3	120,5	24,8
die Verteilung der gesamten Alkalescenz in % . .				46,1 %	53,9 %		82,9 %	17.

die Gesamtalkalescenz des Blutes beträgt in ihnen 372,5 mg Na OH auf 100 ccm, mit Schwankungen von 346 bis 398 mg Na OH. Die Durchschnittszahl 372,5 ist beinahe identisch mit jener, welche ich ermittelt habe, als ich im Institute von Prof. Zuntz über Cholämie bei Kaninchen arbeitete (360 mg Na OH auf 100 ccm Blut).[1]) Von diesen 372,5 mg fallen 171,8 auf die mineralische Alkalescenz, der Rest, 207,7 mg Na OH, stellt die Eiweißalkalescenz dar. Wir sehen also, daß im normalen Blute der größere Teil der Alkalescenz — 53,9 Proz. — auf die organische fällt und die mineralischen Alkalien nur 46,1 Proz. ausmachen.

Wenn wir die durch uns ermittelte Durchschnittszahl für die mineralische Alkalescenz (171,8 mg NOH) mit der auf Grund der Abderhaldenschen Aschenanalyse berechneten (184,8 mg NOH vergl. oben S. 273, Anm.) vergleichen, so ergibt sich, daß zwischen diesen fast gar kein Unterschied vorhanden ist und dass dieser jedenfalls als

1) A. Landau, l. c.

unterhalb der unvermeidlichen Fehler liegend betrachtet werden kann. Die Zusammenstellung dieser zwei Zahlen bestätigt folglich die Ansicht von Kraus, dass seine Methode der Bestimmung der mineralischen Alkalescenz dieselben Ergebnisse wie die Aschenanalyse gibt und dabei viel einfacher ist. Dieses Übereinstimmen beweist weiter, daß bei der Fällung durch Ammoniumsulfat die basischen Bestandteile äußerst leicht und in toto in das eiweißfreie Filtrat übergehen.

Die gesamte Alkalescenz des Plasmas schwankte bei normalen Kaninchen.

t- s- ier r- en	Mineralische Alkalescenz der Blutkörperchen	Organische Alkalescenz der Blutkörperchen	N-Gehalt des Blutes	N-Gehalt des Plasmas	N-Gehalt der Blutkörperchen	N-Gehalt des verdünnten Plasmas	Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen
				in g N in 100 ccm			
1	267,1	492	3,018	0,9357	7,116	0,3724	66,3 : 33,7
2	290,5	633,7	—	0,84	—	0,344	69,4 : 30,6
7	294,1	578,6	2,7216	—	—	0,3892	(67,4 : 32,6) [1]
	—	—	2,5984	0,8372	6,324	0,3388	67,9 : 32,1
	—	—	2,6488	0,8876	6,053	0,3528	65,9 : 34,1
	283,9	568,1	2,7467	0,8751	6,498	0,3594	67,4 : 32,6
	33,2 %	66,8 %					

Kaninchen zwischen 134 und 166 mg NaHO auf 100 ccm, und die Durchschnittszahl betrug 145,3. Von der angeführten Summe fallen durchschnittlich 120,5 mg NaOH d. h. 82,9 Proz. auf mineralische Alkalien, und für die Eiweißalkalescenz bleiben 24,8 mg d. h. 17 Proz. der gesamten Alkalescenz des Plasmas übrig.

Was die roten Blutkörperchen betrifft, so beträgt ihre Alkalescenz in 100 ccm durchschnittlich 852 mg NaOH, wovon 283,9 (oder 32,2 Proz.) der mineralischen und 568,1 (66,8 Proz.) der Eiweißalkaleszenz angehören. Die Zusammenstellung der Alkalescenz des Plasmas und der Körperchen ergibt, daß die letzteren sowohl an mineralischen wie auch organischen Alkalien viel reicher sind. Außerdem ist der Gegensatz zwischen der Verteilung der Alkalien im Plasma und in den Körperchen beachtungswert; denn während im Plasma die Alkalien weit überwiegen, — sie machen $^4/_5$ seiner gesamten

1) Die Klammern bezeichnen, daß in diesem Falle das Verhältnis des Plasmas zu den Körperchen als gleich der Durchschnittszahl aus der ganzen Reihe angenommen worden ist.

Alkalescenz aus — sind in den roten Körperchen die organischen Basen (sie bilden $^2/_3$ der gesamten Alkalescenz der Körperchen) vorherrschend. Die absoluten Zahlen veranschaulichen den angeführten Gegensatz noch greller: in 100 ccm Plasma beträgt die Eiweißalkalescenz 24,8 mg NaOH, in 100 ccm Körperchen erreicht sie durchschnittlich 568,1 mg.

Mit Rücksicht darauf, dass die organische Alkaleszenz des Blutes wahrscheinlich mit seinem Eiweißgehalte zusammenhängt, könnte man vermuten, daß zwischen diesen beiden Größen ein einfaches Verhältnis herrscht. Die nähere Betrachtung der entsprechenden Zahlen ergibt aber, daß ein solches gar nicht vorhanden ist. Wenn wir vor allem die Eiweißalkalescenz des Blutes mit seinem N-Gehalte zusammenstellen (resp. seinem Eiweißgehalte), so stellt sich heraus, daß der größten N-Menge (Versuch Nr. 1) = 3,018 g die niedrigste organische Alkaleszenz (180,4) entspricht, während im Gegenteile dem niedrigsten N-Gehalte (2.598 g N, Versuch 4) beinahe die höchste organische Alkalescenz (215 mg NaOH auf 100 ccm Blut) entspricht. Fast dasselbe ergibt die Zusammenstellung der organischen Alkalescenz des Plasmas mit seinem N-Gehalte: bei 0,9357 g N ist die organische Alkalescenz = 22 (Versuch 1) und bei dem Gehalte 0,84 g N beträgt diese 32,4 mg NaOH (Versuch 2). Dieses Fehlen irgend welches Parallelismus zwischen der organischen Alkalescenz und dem Eiweißgehalte tritt noch deutlicher hervor, wenn wir das Plasma mit den roten Körperchen zusammenstellen. Im Plasma beträgt die organische Alkalescenz bei einem durchschnittlichen N-Gehalte von 0,8751 g, 24,8 mg NaOH, und in den roten Körperchen ist bei einem etwa 8 Mal größerem N-Gehalte (6,498 g) die organische Alkalescenz mehr wie 23 mal grösser als im Plasma (568,1 mg NaOH).

Wir sehen also, daß der quantitative Eiweißgehalt des Blutes resp. des Plasmas und der Körperchen allein für die organische Alkalescenz nicht maßgebend ist. Im Gegenteil man muß annehmen, daß sie viel mehr von der Qualität der Eiweißkörper abhängig ist als von ihrer Quantität. In diesem Falle ist der Gehalt des Eiweißmolekel an jenen basischen Gruppen (NH_2?) entscheidend, von denen die dem Eiweiß eigene säurebindende Kraft abhängig ist. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen erlauben uns, den völlig begründeten Schluß zu ziehen, daß die im Plasma vorkommenden Eiweißkörper viel ärmer an basischen Gruppen sind, als das Eiweiß der Blutkörperchen.

Die zweite Reihe, aus 7 Versuchen bestehend, beschäftigt sich

t der Vergiftung durch Salzsäure. In zwei Versuchen habe
ı mich auf die Bestimmung des Verhältnisses zwischen Plasma
d Blutkörperchen beschränkt. Allen Kaninchen führte ich $^1/_2$ proc.
lzsäure, 0,77—0,94 g pro Kilo Körpergewicht, in den Magen ein:
ı wiederholte die Eingießung 3 mal täglich während 2 Tagen,
›bei auf einmal 60—80 ccm eingeführt wurden. Seit der letzten
ngießung von HCl bis zum Verbluten vergingen 14—16 Stunden
ie letzte Eingießung um 8 Uhr abends, Aderlaß um 10—12 Uhr
ıh des nächsten Tages), so daß wir berechtigt sind anzunehmen,
ß die Säure in toto oder beinahe vollständig resorbiert wurde.
le Tiere befanden sich vor dem Verbluten im Zustande von Säure-
rgiftung, denn ein jedes war mehr oder minder dyspnoisch.
nige so behandelte Kaninchen sind gestorben, ehe ich die Unter-
chung ausführen konnte.

Ein flüchtiger Blick auf die Tabelle II, in welcher die Ergeb-
sse der zweiten Reihe von Versuchen zusammengestellt sind, über-
ugt schon, daß alle Arten der Alkalescenz bei mit Salzsäure ver-
fteten Kaninchen im Vergleiche zur Norm abgenommen haben.

Die gesamte Alkalescenz des Blutes schwankt zwischen 192
ıd 268 mg NaHO auf 100 ccm und beträgt durchschnittlich 236,6 mg,
› hat also um 135,9 mg d. h. 36,5 Proc. ihres normalen Wertes
›genommen. Von der Zahl 236,6 mg fallen durchschnittlich 111,9 mg
chwankungen von 97,6 bis 122,5 mg) auf die mineralische Alka-
scenz und 124,7 mg (Schwankungen von 94,4 bis 147 mg) auf die
ganische.

Die gesamte Alkalescenz des Blutes ist folglich so verteilt,
ıß die mineralische 43,1 Proc. und die organische 56,9 Proc.
ısmacht. Wenn wir dieses Verhältnis mit der Norm vergleichen
6,1 : 53,9 Proc. siehe Tabelle I), so ersehen wir, daß es fast un-
›ränderl geblieben ist. Obwohl die Alkalescenz des Blutes unter
›r Einwirkung einer mineralischen Säure sich quantitativ nicht
ıf der normalen Höhe gehalten hat, so ist sie doch, was das Ver-
ältnis zwischen den einzelnen basischen Bestandteilen betrifft, un-
›ränderl geblieben. Wir wissen, daß das Blut bei vielen patho-
›gischen Prozessen eine ausgesprochene Tendenz zum Aufrechthalten
›iner chemischen Zusammensetzung besitzt; die angeführte Erschei-
ung muß zu derselben Kategorie gerechnet werden.

Von den oben angeführten 135,9 mg NaOH (siehe Tabelle II)
›tragenden Abnahme der Alkalescenz fallen 76 mg auf organische
asen uud 59,9 mg auf mineralische.

Bei der endgültigen Berechnung stellt sich heraus, daß das

Blut der mit Salzsäure vergifteten Kaninchen etwa um $^1/_3$ seiner organischen und mineralischen Basen ärmer geworden ist.

Was die Alkalescenz des Plasmas und der Blutkörperchen bei HClvergiftung betrifft, so muß hervorgehoben werden, daß in den Blutkörperchen das Verhältnis der mineralischen Alkalien zu den organischen fast unverändert geblieben ist (bei vergifteten Kaninchen mineral. Alkalien : organischen = 35,5 : 64,5 [Tab. II], bei normalen 32,2 : 66,8 [Tab. I]), während sich im Plasma dieses Verhältnis etwas zu Gunsten der mineralischen Alkalien veränderte (bei vergifteten Kaninchen mineral. Alkalien : organischen Alkalien = 88,4 : 11,6, bei normalen 82,9 : 17,1). Dieser Unterschied in der Verteilung der Alkalien des Plasmas konnte selbstverständlich schon aus dem Grunde keinen Einfluß auf das Verhältnis der Alkalien im Blute ausüben, weil die Alkaleszenz desselben vorwiegend von den Alkalien der Blutkörperchen abhängig ist.

Von der Abnahme der Alkalien im Plasma und in den Körperchen können wir sagen, daß die Körperchen absolut mehr verlieren (das Plasma hat 49,7 mg NaOH, also mineral. Basen + 15,5 organ. Alkalien = 65,2 mg NaOH; die Körperchen 89,6 mineral. Alkalien + 214,8 organ. Alkalien = 304,4 mg NaOH verloren), relativ aber verliert das Plasma beinahe die Hälfte seiner Alkalien und die Körperchen nur ein Drittel. — Sehr beachtenswert ist die beträchtliche Abnahme der organischen Alkalescenz des Plasmas, welche in manchen Versuchen beinahe auf Null sinkt (Versuch IX organische Alkalescenz des Plasmas = 2.7 mg NaOH auf 100 ccm; Versuch X — 4,4 mg). Diese Erscheinung muß durch starke chemische Affinität der basischen Gruppen der Plasmaeiweiße zu Säuren erklärt werden.

Die Vergleichung des N-Gehaltes des Blutes, Plasmas und der Körperchen mit der organischen Alkalescenz derselben (siehe Tab. II) ergibt, daß einem annähernd normalen N-Gehalte eine beträchtliche Abnahme der Alkalescenz entspricht. Diese Tatsache bestätigt die oben ausgesprochene Ansicht, daß bei normalen Kaninchen ein konstantes Verhältnis zwischen der organischen Alkalescenz und dem N- resp. Eiweißgehalte nicht vorhanden ist. Wir haben früher behauptet, daß die organische Alkalescenz ausschließlich davon abhängig ist, wie viele basische Gruppen die gegebene Eiweißgattung enthält. Diese Behauptung müssen wir jetzt ergänzen: die organische Alkalescenz hängt noch davon ab, ob jene basischen Gruppen im Organismus im freien Zustande oder an Säuren gebunden kreisen.

Der Grad der Abnahme der Alkalescenz ist der eingeführten

Säuremenge nicht parallel. Z. B. in den Versuchen VII und IX (siehe Tabelle II) ist die Alkalescenz des Blutes in ihren verschiedenen Formen trotz derselben HCl-Menge (auf 1 Kilo Körpergewicht 0,93 und 0,94 g) keineswegs gleich. Einerseits muß man das normalen Schwankungen der Alkalescenz, andererseits wahrscheinlich der ungleich raschen Resorption der Säure im Verdauungstraktus zuschreiben.

Wenn wir jetzt, nach der Durchsicht der ermittelten Zahlen, die Frage stellen, ob bei der Vergiftung durch von außen in den Organismus eingeführte Säuren die Eiweißkörper die Funktion von Alkalien besitzen, so sind wir imstande, auf diese Frage eine ganz bestimmte Antwort zu geben. Bei vergifteten Kaninchen verliert das Eiweiß des Blutes resp. des Plasmas und der Körperchen in hohem Grade (1/3 bis 1/2, siehe Tabelle II) die ihm eigene säurebindende Kraft, woraus folgt, daß ein Teil der den Kaninchen eingeführten Säure durch die alkalischen Gruppen des Eiweißmoleküls abgefangen wird. Daraus kann man schließen, daß die Säure im Blute nicht bloß durch die mineralischen Alkalien, sondern auch durch die Eiweißkörper gebunden wird. Mit Hilfe einer ganz einfachen Berechnung sind wir imstande nachzuweisen, daß bei der Säurevergiftung die Eiweißkörper vieler anderer, wenn nicht aller Organe gleich dem Blute säurebindende Kraft besitzen. Wenn wir mit Magnus-Levy (l. c.) annehmen, daß der Gehalt an mineralischen Alkalien im Organismus der nativen Alkalescenz des Plasmas [1]) gleich ist, so ergibt sich, daß ein Kilo eines normalen Kaninchens $\frac{120 \cdot 10}{1{,}025} =$ 1180 mg NaOH, d. h. anorganischer Alkalien, enthält und ein Kilo eines vergifteten nur $\frac{70{,}8 \cdot 10}{1{,}025} = 690$ mg NaOH, folglich hat das vergiftete Kaninchen 490 mg NaOH pro Kilo verloren. Auf 1 Kilo Körpergewicht haben wir aber durchschnittlich 864 mg Salzsäure eingeführt, welche $\frac{864 \cdot 40}{36{,}5} = 947$ mg NaOH äquivalent sind. Die angeführte Berechnung beweist klar, daß die mineralischen Alkalien

1) In der Tat ist die Alkalescenz des Organismus wahrscheinlich bedeutend niedriger als diejenige des Plasmas, denn die Alkalien des letzteren bestehen vorwiegend aus Carbonaten, in den Geweben aus Chloriden und Phosphaten. So beträgt z. B. bei Kaninchen die mineralische Alkalescenz der Muskeln, aus der Aschenanalyse berechnet, kaum 33 mg NaOH auf 100 g (citiert nach Magnus-Levy S. 234—235), während die mineralische Alkalescenz des Plasmas 120 mg NaOH beträgt.

kaum die Hälfte der eingeführten Säure neutralisiert haben, denn ihre Abnahme beträgt anstatt der vorausgesetzten 947 mg nur 490 mg NaOH.

Wir haben keinen Grund zu der Annahme, daß die zweite Hälfte der Säure ungebunden in einem alkalischen Medium, wie es der Organismus darstellt, kreist. Mit Rücksicht auf die extra corpus verminderte säurebindende Kraft der Bluteiweißkörper, können wir

Tabel

Blut von mit Salzsä

Versuch	Datum	Körpergewicht in g	Menge der eingeführten NCl in g pro Kilo Körpergewicht	Gesamtalkalescenz des Blutes	Mineralische Alkalescenz des Blutes	Organische Alkalescenz des Blutes	Gesamtalkalescenz des Plasmas	Mineralische Alkalescenz des
							in mg Na	
VI	11. XII. 1903	2150	0,77	232	122,5	109,5	76	57,3
VII	5. I. 1904	2150	0,93	192	97,6	94,4	78,5	70,7
VIII	10. I. =	2500	0,86	240	103.6	136,4	84	71
IX	14. I. =	2330	0,94	268	121	147	80	77,3
X	24. I. =	2500	0,82	252	115	137	82	77,6
XI	9. II. =	2400	(0,53)	—	—	—	—	—
XII		2400	(0,85)	—	—	—	—	—
durchschnittlich				236.6	111,9	124,7	80,1	70,5
Verteilung der gesamten Alkalescenz in % .				—	43,1 %	56,9 %	—	88,4
Die Abnahme der Alkalescenz im Vergleiche mit der Norm beträgt				135,9	59,9	76	65,2	49,7

Tabel

Blut von mit Phosp

Versuch	Datum	Körpergewicht in g	Menge des eingeführten Phosphors	Gesamtalkalescenz des Blutes	Mineralische Alkalescenz des Blutes	Organische Alkalescenz des Blutes	Gesamtalkalescenz des Plasmas	Mineralische Alkalescenz des
XIII	16. II. 1904	2170	0,04	278	159	119	118	116
XIV	27. II =	1785	0,03	272	125	147	92	67
XV	29. II. =	2550	0,05	276	113	163	98	75
XVI	8. III. =	2430	0,04	246	131	115	88	75
XVII	9. III. =	2450	0,03	218	121	97	108	97
XVIII	14. III. =	2140	0,04	—	—	—	—	—
durchschnittlich				258	129,8	128,2	100,8	88
Verteilung der gesamten Alkalescenz in %				—	50,3 %	49,7 %	—	88,
Die Abnahme der Alkalescenz im Vergleiche mit der Norm beträgt				114,5	42	72,5	44,5	31

durch Analogie schließen, daß Eiweißkörper anderer Organe diese Kraft in gleichem Maße besitzen. Wenn wir uns jetzt vergegenwärtigen, daß die von uns angenommene Norm der mineralischen Alkalescenz der Gewebe unzweifelhaft höher ist als die wirkliche, so wird die Behauptung, daß mehr wie die Hälfte der in den Organismus eingeführten Salzsäure vorläufig von den Eiweißkörpern abgefangen wird, sicher der Wirklichkeit entsprechen.

fteten Kaninchen.

Plasmas	Gesamtalkalescenz der Blutkörperchen	Mineralische Alkalescenz der Blutkörperchen	Organische Alkalescenz der Blutkörperchen	N-Gehalt des Blutes	N-Gehalt des Plasmas	N-Gehalt des Blutkörperchen	N-Gehalt des verdünnten Plasmas	Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen
) ccm				in mg N in 100 ccm				
	562	260,4	301,6	2,734	—	—	—	(67,9 : 32,1)
	423,4	152	271,4	2,809	1,0706	6,355	0,4298	67,1 : 32,9
	570,1	172,6	397,5	—	—	—	0,4088	(67,9 : 32,1)
	665,7	213,4	452,3	2,926	—	—	0,3248	(67,9 : 32,1)
	516,9	173,1	343,8	2,8672	0,9912	5,79	0,3752	60,9 : 39,1
	—	—	—	2,5816	0,882	7,084	0,371	72,6 : 27,4
	—	—	—	2,4892	0,8848	6,436	0,3682	71,1 : 28,9
	547,6	194,3	353,3	2,7345	0,9571	6,416	0,3796	67,9 : 32,1
%	—	35,5 %	64,5 %					
	304,4	89,6	214,8					

teten Kaninchen.

Plasmas	Gesamtalkalescenz der Blutkörperchen	Mineralische Alkalescenz der Blutkörperchen	Organische Alkalescenz der Blutkörperchen	N-Gehalt des Blutes	N-Gehalt des Plasmas	N-Gehalt der Blutkörperchen	N-Gehalt des verdünnten Plasmas	Verhältnis des Plasmas zu den roten Blutkörperchen
	685,5	282,3	403,2	2,8112	—	—	—	(71,8 : 28,2)
	730,2	220,9	509,3	2,6432	—	—	—	(71,8 : 28,2)
	782,7	219,6	563,1	—	1,0136	—	0,4312	74 : 26
	577,1	248,3	328,8	2,8672	1,6752	6,675	0,434	67,7 : 32,3
	497,9	181,2	316,7	1,9656	—	—	—	(71,8 : 28,2)
	—	—	—	2,8	1,0662	7,633	0,4522	73,6 : 26,4
	654,7	230,5	424,2	2,6174	1,0517	7,154	0,4391	71,8 : 28,2
%	—	35,2 %	64,8 %					
	197,3	53,4	143,9					

Wir gehen jetzt zur Besprechung der Ergebnisse über, welche wir bei der durch Phosphorvergiftung hervorgerufenen endogenen Säurevergiftung erhalten haben. Hier entstehen die sauren Produkte (Milchsäure) im Organismus selbst als Zwischenprodukte des Stoffwechsels, welche sich Oxydationsstörungen zufolge im Übermaß angehäuft haben.

Ich spritzte Kaninchen Phoshor (Ol. phosphoratum) subkutan in Dosen à 0.01 täglich während 3—5 Tage; als die Tiere schon in schwerem Vergiftungszustande waren (3 mal während heftiger agonischer Dyspnoe), tötete ich sie durch Verbluten.

Bei der Durchsicht der Ergebnisse, welche in der Tabelle III zusammengestellt sind, kommen wir zu dem Schluß, daß sie sich von den Versuchen mit Salzsäure nur wenig unterscheiden. Da zwischen ihnen nur ein geringfügiger quantitativer Unterschied vorhanden ist, werden wir die Tabelle III nicht eingehend besprechen.

In den Versuchen mit Phosphor haben wir der Norm gegenüber eine Abnahme aller Arten der Blutalkalescenz festgestellt, die aber geringer ist, als bei den mit HCl vergifteten Kaninchen. Dieser Unterschied ist weniger auffallend im Blute, tritt aber ziemlich deutlich bei der gesonderten Betrachtung des Plasmas und der roten Blutkörperchen hervor (bei der Phosphorvergiftung hat das Blut 30,7 Proc. seiner Alkalescenz, das Plasma 30,6 Proc., die Körperchen 24,3 Proc. verloren und bei der HCl-Vergiftung: das Blut 36,5 Proc., Plasma 44,9 Proc., Körperchen 35,7 Proc.). Dies ist von einem Zerfalle von Blutkörperchen, welcher die Phosphorvergiftung begleitet, abhängig, denn bei der I. und II. Versuchsreihe war der Gehalt an Blutkörperchen 32 Proc. und bei der Phosphorvergiftung nur 28 Proc. (siehe Tab. III).

Das Verhältnis der mineralischen Alkalien zu den organischen ist im Plasma und den Blutkörperchen bei der Phosphorvergiftung dasselbe geblieben wie nach HCl. Im Blute ist dagegen die Einteilung der Alkalien etwas abweichend, sie hat sich zu Ungunsten der organischen abgeändert (mineral. Alkal.: organ. Alkal. = 50,3: 49,7. Tab. III), was wieder auf den geringeren Gehalt an Blutkörperchen bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen zurückzuführen ist.

Auf Grund der nativen Alkalescenz des Plasmas sind wir imstande zu berechnen, wie hoch die Säureproduktion bei der von uns hervorgerufenen Phosphorvergiftung (durchschnittlich zirka 0,02 g Phosphor pro Kilo Körpergewicht) annähernd ist. 100 ccm Plasma haben durchschnittlich eine Menge von mineralischen Alkalien verloren, welche 31,3 mg NaOH (siehe Tabelle III) entspricht. Wenn wir,

ie früher, die mineralische Alkalescenz des Organismus als gleich er mineralischen Alkalescenz des Plasmas annehmen, so stellt ich heraus, daß auf ein Kilo Körpergewicht $\frac{31{,}3 \cdot 10}{1{,}025} = 300$ mg aOH (abgerundete Zahl) verloren gegangen sind. Und wenn wir eiter, uns auf die Ergebnisse unserer Versuche mit HCl stützend, oraussetzen, daß bei der endogenen Säurevergiftung, wie bei der xogenen, die mineralischen Alkalien nur die Hälfte der gebildeten äurenmenge binden, so werden wir die letztere auf $300 \cdot 2 = 600$ mg aOH, was $\frac{600 \cdot 36{,}5}{40} = 550$ mg HCl, veranschlagen müssen. Wir ehen also, daß 0,02 g Phosphor pro Kilo einem Kaninchen subcutan ingepritzt, bei diesem eine Säureproduktion von 0,55 g HCl pro ilo nach sich zieht; diese Berechnung ist selbstverständlich nur ahrscheinlich.

Der Umstand, daß die Phosphorvergiftung von einer Säure-roduktion von nur 0,55 g HCl pro Kilo Körpergewicht begleitet ird, wirft etwas Licht auf die wirkliche Todesursache der it Phosphor vergifteten Kaninchen. Mit Rücksicht auf den mstand, daß die toxische Dose HCl für diese 0,9 g pro Kilo eträgt, können wir den Schluß ziehen, welcher demjenigen, en ich im vorigen Jahre zur Frage der Cholämie geäußert abe, ganz analog ist, nämlich, daß die Phosphorergiftung von iner Übersäuerung des Organismus begleitet ist, welche aber icht so hochgradig ist, daß sie den Tod des Tieres hervor-rufen imstande wäre. — Man muß annehmen, daß 1. entweder iese ungenügend oxydierten Stoffwechselprodukte außer ihrer sauren irkung noch eine andere toxische Wirkung haben, 2. daß neben iesen noch andere für den Organismus toxische Produkte gebildet erden. Der angeführten Hypothese könnte man den Vorwurf achen, daß man die endogene Säurevergiftung nicht ohne weiteres er exogenen gleichstellen darf und daß bei der intracellulären äureentstehung vielleicht viel geringere Mengen zur Auslösung ires toxischen Effektes genügen, als bei der Einführung von außen. iesen Vorwurf kann man aber leicht durch den Hinweis darauf bwehren, daß die Fleischfresser, welche gegen die Säurevergiftung nmun sind, am Phosphor gleich den Pflanzenfressern sterben.

Resümieren wir jetzt die wichtigsten der erhaltenen Ergebnisse. as vor allem die prinzipielle Frage, an deren Lösung uns gelegen ar, betrifft, so können wir sagen, daß die Annahme von Kraus, aß die Eiweißkörper bei der Säurevergiftung irgend welcher physio-

logischen Funktion entbehren, unrichtig ist. Im Gegenteil bei ve gifteten Tieren gelang es uns festzustellen, daß die Eiweißkörp extra corpus eine verminderte säurebindende Kraft aufweisen, (ihre basischen Gruppen durch die im Organismus kreisenden sauer Produkte gebunden worden sind. Das bezieht sich sowohl auf d exogene (HCl) wie die endogene (P) Säurevergiftung. Außerde haben wir den Beweis geliefert, daß bei der HCl-Vergiftung höc stens die Hälfte der eingeführten Säure durch die mineralisch Alkalien gebunden wird; der Rest kreist in Verbindung mit de Eiweiß. Es ist aber zu bemerken, daß es für den Organism keineswegs gleichgültig ist, ob sich die saueren Produkte mit d mineralischen Alkalien oder den basischen Gruppen der Eiwei körper verbinden. — Die an eine mineralische Base gebunde Säure kann sofort durch den Harn eliminiert werden und hört da auf für den Organismus zu existieren. Ganz anders verhält si die Sache bei Verbindungen der Säure mit Eiweiß, die in d Nieren nicht ausgeschieden werden. Wir müssen folglich die e wähnte Erscheinung zu den Schutzeinrichtungen rechnen; sie h den Zweck, den Organismus vor einem plötzlichen und beträch lichen Verluste von mineralischen Alkalien, welche zur Aufrecl haltung des intracellulären und pulmonalen Gaswechsels auf ein gewissen Höhe notwendig sind, zu bewahren.

In der Frage von der Phosphorvergiftung haben wir nac gewiesen, daß seine Wirkung nicht ausschließlich auf einer Säu intoxication des Organismus beruht, denn wir haben in dies Falle noch mit anderen toxischen Einflüssen, welche uns die G tigkeit des Phosphors für Pflanzen- und Fleischfresser hinreiche erklären, zu rechnen.

XVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

183. Über die peptischen Spaltungsprodukte des Weizenklebereiweifses Artolin.

Von

Dr. med. Haruo Hayashi aus Tokio.

Aus dem Weizenkleber hat Morishima[1]) einen Eiweißkörper als salzsaure Verbindung von der Zusammensetzung

$$C_{185}H_{288}N_{50}SO_{58} + 2HCl$$

dargestellt, den er „Artolin" genannt hat. Nach seinen Untersuchungen besteht die Hauptmasse des Weizenklebers aus Artolin.

Die genauere Untersuchung über die Spaltungsproducte dieses Körpers bei der peptischen Verdauung gewinnt dadurch ein besonderes Interesse, daß der Weizenkleber einen der wichtigsten eiweißartigen Nährstoffe bildet, und daß bei der Assimilation desselben aus dem schwefelarmen Artolin die weit schwefelreicheren Eiweißkörper des Blutes und der Gewebe, abgesehen vom Bindegewebe, entstehen müssen.

Die Berechnung der Formeln geschah in der Weise, wie Schmiedeberg[2]) die Elementarformeln verschiedener Eiweißkörper ausgerechnet hat. Wie er auch in seiner Arbeit betont, brauchen die berechneten Formeln nicht Molecularformeln zu sein, sondern sie geben nur ein Bild von der elementaren Zusammensetzung des betreffenden Eiweißes, und man kann auf Grund derselben weit klarer die Spaltung und die Verteilung der Elementarbestandteile des Eiweißes in den Spaltungsproducten verfolgen, als nach der bloßen procentischen Zusammensetzung.

Ich stellte das salzsaure Artolin aus ungarischem Weizenmehl nach dem Verfahren von Morishima (l. c.) dar und identificierte

1) Morishima, Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 345.

2) Schmiedeberg, Dieses Archiv. Bd. XXXIX. S. 1.

die Präparate durch Stickstoff- und Schwefelbestimmungen. Es ergaben:

Präparat I.

1. 0,3705 Substanz 43,5 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
2. 0,6555 = 34,5 mg $BaSO_4$.
3. 0,5275 = 26,0 mg =

Präparat II.

4. 0,3698 = 43,6 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.

Präparat III.

5. 0,3168 = 37,6 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
6. 0,6060 = 34,5 mg $BaSO_4$.

	Präparat I			Präparat II	Präparat III		Berechnet für salzs. Artolin $C_{185}H_{288}N_{50}SO_{38}2HCl$
	1	2	3	4	5	6	
N	16,48			16,55	16,66		16,53
S		0,72	0,68			0,78	0,75

Die Verdauungsflüssigkeit stellte ich aus zerhackter Schweinsmagenschleimhaut durch zweimalige Extraktion mit 0,4 proc. Salzsäure dar, und benutzte stets nur die zweite ganz klare Extraktion, die durch Kochsalzsättigung bei saurer Reaktion keine Fällung gab.

Versuch I.

25. November 1903.

Salzsaures Artolin (Präparat I) . 30,0
H_2O . . . . . 180,0 ccm
HCl von 0,33 Proc. . . . . 120,0 =
Magensaft . . . . . 6,0 =

Der benutzte Magensaft, 100fach mit einer 0,35 proc. Salzsäure verdünnt, löste Fibrinflocken bei Bruttemperatur in 30 Minuten auf.

Das Gemisch hat einen Salzsäuregehalt von 0,3 Proc.

Um 12 h. 20 m. in den Brütofen gesetzt.

Um 3 h. 45 m. ist das Artolin vollständig gelöst, das Verdauungsgemisch gelblich gefärbt und nur ganz leicht getrübt. Verdauung unterbrochen.

Das Verdauungsgemisch wird erst abfiltriert, um die Trübung zu entfernen, und dann mit einer concentrierten Sodalösung neutralisiert. Der entstandene flockige Neutralisationsniederschlag, der nach Schätzung 8—10 Proc. des angewandten Artolins ausmachte, bestand, soweit sich das feststellen ließ, aus unverändertem Artolin und aus Acidartolin, und ließ sich leicht abfiltrieren.

Das Filtrat wird mit Salzsäure bis zu 1 Procent versetzt. Dabei entsteht eine zähe schleimige Ausscheidung, die durch das Filterpapier geht und deshalb schwer abzufiltrieren ist. Die schleimige Masse kann man jedoch durch Stehenlassen und Abdekantieren der Flüssigkeit nicht entfernen.

Dieser schleimige, in verdünnter Salzsäure unlösliche Körper ist dagegen in reinem Wasser leicht löslich und scheidet sich durch Salzsäurezusatz teilweise, durch Kochsalzsättigung vollständig wieder aus. Der Körper scheint im wesentlichen aus der im folgenden beschriebenen Artose zu bestehen, die in schwach salzsäurehaltigem Wasser weniger löslich ist, als in reinem. Doch ließ sich wegen der geringen Menge eine genaue Identificierung nicht durchführen.

1. Artose.

Das gelbliche, salzsaure Filtrat wird mit Sodalösung nochmals neutralisiert, wobei die Flüssigkeit vollständig klar bleibt. In der neutralen Lösung entsteht beim Sättigen mit Kochsalz eine reichliche feine, milchige Ausscheidung, die beim Stehenlassen sich allmählich zu einer gelblichen oder leicht bräunlich gefärbten Masse zusammenballt, während die Flüssigkeit fast vollständig klar und farblos wird, wenn man sie lange genug stehen läßt.

Der gummiartige Niederschlag wird mit einer gesättigten Kochsalzlösung unter Kneten gewaschen, dann in einer genügenden Menge Wasser gelöst und wieder durch Kochsalzsättigung gefällt usw. Diese Operation wird vier- bis fünfmal wiederholt, bis das Filtrat nach der Kochsalzfällung keine Biuretreaktion oder nur eine Spur derselben zeigt. Die gefällte Masse löst man nun in einer möglichst kleinen Quantität Wasser und befreit die Lösung durch Dialyse von Kochsalz; dabei scheidet sich eine geringe Menge eines klebrigen Niederschlages aus. Die dialysierte salzarme, filtrierte Flüssigkeit wird im Vacuum über Schwefelsäure eingeengt und nochmals dialysiert, um den wasserlöslichen Körper von dem in reinem Wasser unlöslichen heteroalbumoseartigen zu trennen.

Der durch Dialyse ausgeschiedene Körper ist vollständig unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in einer Spur von Alkali. Aus dieser Lösung läßt er sich durch Neutralisation mit Salzsäure wieder abscheiden, jedoch muß man einen Überschuß von Säure vermeiden, weil sonst der Niederschlag sich wieder auflöst. Wegen der geringen Menge der Substanz war eine genauere Untersuchung derselben nicht auszuführen. Sie zeichnet sich durch eine sehr stark hervortretende Schwärzung beim Erhitzen mit Kalilösung in Gegenwart von Blei aus und ist jedenfalls mit der bei Versuch II beschriebenen Heteroartose identisch.

Die dialysierte, von der ausgeschiedenen Substanz befreite Flüssigkeit wird über Schwefelsäure im Vacuum eingeengt und mit Al-

kohol und Äther gefällt. Diese Operation wird mehrmals wiederholt und die Substanz schließlich unter Alkohol zum Erhärten gebracht. Die harte weiße Masse ließ sich unter Alkohol mit einem Glasstäbchen leicht zu einem Pulver zerreiben, das auf dem Filter gesammelt, mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Das so erhaltene getrocknete pulverförmige Präparat ist schön weiß, aber hygroskopisch. Bei der näheren Untersuchung stellte sich heraus, daß die in dieser Weise dargestellten Präparate meist noch einen Rest der in Wasser unlöslichen heteroalbumoseähnlichen Substanz beigemengt enthalten. Man befreit sie von letzterer, indem man die trockene Masse in einer genügenden Menge Wasser auflöst, wobei die genannte Beimengung ungelöst bleibt, dann filtriert und wieder mit Alkohol und Äther fällt.

Die reine getrocknete Substanz ist leicht löslich in Wasser und wird aus dieser Lösung, wenn sie etwas concentriert ist, durch Zusatz von Salzsäure teilweise gefällt, löst sich aber in einem Überschuß derselben wieder auf. Essigsäure bewirkt auch Fällung, ebenso Salpetersäure in der Kälte. Der Körper gibt eine schöne rötliche Biuretreaktion, während diese beim Artolin violett ist. Die Millonsche Reaktion ist auch positiv, die Molischsche Reaktion zwar schwach aber deutlich, genau wie beim Artolin, die Adakiewiczsche Reaktion tritt nur spurweise ein, die Xanthoproteinreaktion ist ausgesprochen. Die Sättigung mit Kochsalz oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat fällen die Substanz aus der Lösung aus. Diesen Körper will ich Artose nennen.

Die getrocknete Substanz wird im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und dann analysiert. Bei der Analyse wird der Kohlenstoff und Wasserstoff unter den üblichen Kautelen bei der Verbrennung, der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt; die Schwefelbestimmung wird nach Liebig durch Oxydation mit Natriumcarbonat und Salpeter (8:1) ausgeführt. Es ergeben:

1. 0,2520 Substanz 0,4827 CO_2
   0,1602 H_2O
2. 0,2125 = 0,4085 CO_2
   0,1327 H_2O
3. 0,3210 = 38,2 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4
4. 0,3910 = 37,0 ccm =
5. 0,5020 = 24,9 mg $BaSO_4$
6. 0,1485 = 1,0 mg Asche = 0,68 Proz.

Die auf aschenfreie Substanz berechneten Zahlen betragen:

	1	2	3	4	5	im Mittel
C	52,60	52,79				52,70
H	7,17	7,06				7,12
N			16,70	16,70		16,70
S					0,68	0,68

Aus diesen Zahlen läßt sich die folgende einfachste Formel für die Artose ableiten.

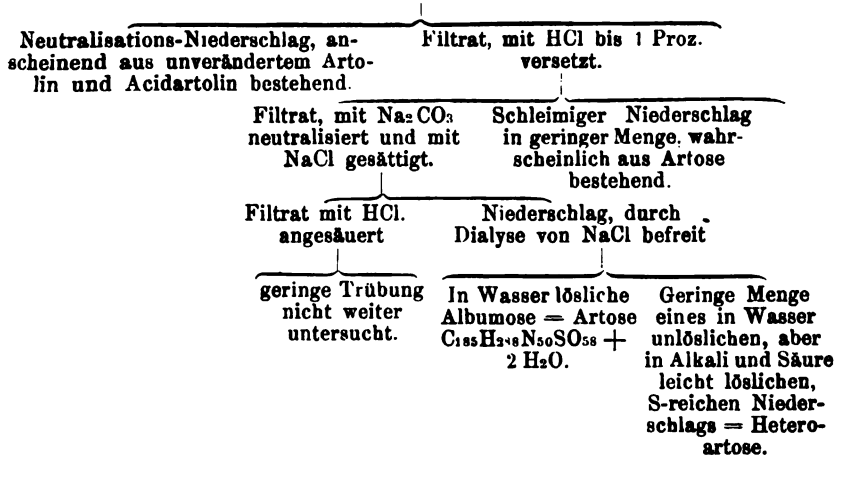
$$C_{185}H_{288}N_{50}SO_{58} + 2H_2O.$$

	Berechnet	Gef. im Mittel
C	52,74	52,70
H	7,01	7,12
N	16,68	16,70
S	0,76	0,68.

Also trotz dem ziemlich großen Unterschied der Fällungs- und Lösungsverhältnisse hat die Artose, abgesehen vom Wassergehalt, die gleiche Zusammensetzung wie die Muttersubstanz, das Artolin. Besonders hervorzuheben ist, daß bei dieser kurzdauernden Verdauung fast ausschließlich diese Albumose als Verdauungsprodukt entstanden ist.

Die durch Kochsalzsättigung von der Artose befreite Flüssigkeit ist klar und beinahe farblos. Durch Ansäuern mit Salzsäure entsteht wieder eine milchige Trübung, die schwer abzufiltrieren und zu sammeln ist. Diese Fällung war ihrer geringen Menge wegen einer näheren Untersuchung nicht zugänglich.

Schema der Darstellung der Verdauungsprodukte in Versuch I.



Versuch II.

10. Dezember 1903.

Salzsaures Artolin (Präparat I) .	50,0
H_2O	250,0 ccm.

Nach zwanzigstündigem Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur löste sich das Artolin zu einer schön gelblichen, sirupartigen Flüssigkeit auf. Dann wurden hinzugefügt:

H_2O	50,0 ccm
HCl von 0,33 Proz.	180,0 =
Magensaft	20,0 =

Der benutzte Magensaft, 100fach mit einer 0,35 proz. HCl-Lösung verdünnt, löst bei Bruttemperatur Fibrinflocken in 25 Minuten auf.

Das frisch bereitete Verdauungsgemisch ist durch reichliche flockige Ausscheidung von Artolin milchig getrübt.

Um 11 h. 50 m. das Gemisch in den Brütofen gesetzt.

Um 1 h. die Flocken aufgelöst, das Verdauungsgemisch leicht gelblich und klar.

Um 5 h. 20 m. Das vorher klare Gemisch ist leicht getrübt durch eine geringe Menge einer gallertigen Ausscheidung. Verdauung unterbrochen. Dauer der Verdauung 5 h. 30 m.

Die gallertigen Flocken werden auf dem Filter gesammelt; sie sind vollständig unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in Alkali. Aus der Lösung scheiden sie sich durch Neutralisation mit Salzsäure wieder aus, sind aber in einem Überschuß derselben unlöslich. Die durch wiederholte Umfällung von den wasserlöslichen Albumosen befreite Substanz charakterisiert sich besonders durch eine sehr schwache Schwarzfärbung beim Erhitzen mit Kalilösung in Gegenwart von Blei. Den Eigenschaften nach ist dieser Körper ähnlich dem Antialbumid [1]) und noch mehr dem Körper, den Danilewsky und seine Schüler [2]) eingehend untersucht und Plastein genannt haben. Umber [3]) hat auch die Ausscheidung eines ähnlichen Körpers bei der Pepsinverdauung des ammoniumsulfathaltigen Eieralbumins erhalten. Die weitere Untersuchung dieses interessanten Körpers habe ich bei dem nächsten Versuche ausgeführt und ihn Metartose genannt.

1) Kühne und Chittenden, Zeitschrift f. Biologie. Bd. XIX. S. 159. 1883.

2) Okunew, Malys Jahresbericht für Tierchemie. 1895. S. 291. — Sawjalow, Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. LXXXV. S. 171. 1901. — Kurajeff, Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. I. S. 112 und Bd. II. S. 411.

3) Umber, Zeitschrift f. physiologische Chemie. Bd. XXV. S. 258. 1898.

Das von den gallertigen Flocken abfiltrierte Verdauungsgemisch wird mit Natriumcarbonat neutralisiert; der entstandene Niederschlag durch Filtration entfernt und das gelbliche klare Filtrat mit Kochsalz gesättigt. Die Kochsalzfällung behandelt man genau wie beim Versuch I, und erhält beim Dialysieren eine wasserlösliche und eine in Wasser unlösliche Substanz.

Die wasserlösliche Substanz zeigt dieselben Fällungs- und Färbungsreaktionen wie Artose.

Die concentrierte Lösung von der gereinigten Substanz wird mit Kupferchlorid im Überschuß versetzt und die gebildete Kupferverbindung mit Alkohol und Äther gefällt. Den Niederschlag wäscht man mit Alkohol, löst wieder in wenig Wasser und fällt mit Alkohol und Äther. Diese Operation wird wiederholt, bis die Substanz keine chlorhaltige Asche mehr gibt. Dann wird die Kupferalbumose unter Alkohol erhärtet, zerrieben und schließlich auf dem Filter mit Alkohol, Äther und Alkohol gewaschen und getrocknet. Das schön grüne Pulver wurde im Vacuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur wochenlang bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und analysiert. Das Kupfer wurde gleichzeitig mit dem Schwefel als Kupferoxyd bestimmt, indem die Kupferverbindung mit dem Liebigschen Oxydationsgemisch verbrannt wurde. Es ergeben:

1. 0,2945 Substanz 0,5490 CO_2
   0,1783 H_2O
2. 0,2747 = 0,5088 CO_2
   0,1634 H_2O
3. 0,2830 = 0,5300 CO_2
   0,1718 H_2O
4. 0,5252 = 59,4 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4
5. 0,2950 = 33,3 ccm =
6. 0,4018 = 17,9 mg CuO
   24,3 mg $BaSO_4$.

Die Berechnung geschah in der Weise, daß die Kupfermenge einfach von der Substanzmenge abgezogen und die äquivalente Menge des Wasserstoffes hinzu addiert und dann die Zahlen auf 100 Teile kupferfreier Substanz berechnet wurden. Es ergaben sich:

	1	2	3	4	5	6	im Mittel
C	52,63	52,29	52,87				52,60
H	7,14	7,01	7,15				7,10
N				16,44	16,37		16,41
S						0,86	0,86

Der Kupfergehalt betrug:

Cu . . . . . 3,56 Proz.

Aus diesen Zahlen läßt sich die folgende einfachste Formel berechnen:

$C_{185}H_{288}N_{50}SO_{5}\cdot + 4H_2O$.

	Berechnet	Gef. im Mittel
C	52,30	52,60
H	7,04	7,10
N	16,54	16,41
S	0,75	0,86.

$C_{185}H_{291}Cu\,2^1/_2N_{50}SO_{62}$.

	Berechnet	Gef. im Mittel
Cu	3,61	3,56.

Nach dieser Zusammensetzung ist also dieser Körper Artose. nur enthält er wahrscheinlich mehr Wasser, als die Artose von Versuch I.

2. Heteroartose.

Den durch Kochsalzsättigung mit der Artose mitgefällten und durch Entfernung des Salzes mittelst Dialyse unlöslich gewordenen und dadurch von ihr getrennten Körper will ich wegen der ähnlichen Eigenschaften mit der Heteroalbumose Heteroartose nennen. Dieser Körper ist, wie in Versuch I kurz beschrieben ist, leicht löslich in Alkali und Säure und wird aus der Lösung durch Neutralisation als flockiger Niederschlag gefällt. Durch wiederholte Umfällung kann man die Substanz reinigen, dabei ist aber der Verlust an Substanz nicht gering, weil es recht schwierig ist, einen kleinen Überschuß der Säure oder des Alkalis zu vermeiden, in welchen die Substanz löslich ist.

Heteroartose bildet, feucht auf den Filter gesammelt, eine bläulich grauweiße Masse, die mit einer großen Menge von Wasser gewaschen, dann durch Pressen zwischen Fließpapier möglichst von Wasser befreit, mit Alkohol, Äther und wieder mit Alkohol gewaschen, und schließlich im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet wird. Nach dem Trocknen ist die Heteroartose eine dunkelbraune, leicht zerreibbare Masse, die rötliche Biuretreaktion und schön rote Millonsche Reaktion gibt, während die Molischsche und Adamkiewiczsche Reaktion nur ganz schwach eintreten. Die Schwefelbleireaktion ist besonders stark ausgesprochen, wie es in Versuch I bereits betont ist.

Was die Löslichkeitsverhältnisse anbelangt, so ist dieser Körper in reinem Wasser unlöslich, aber leicht löslich sowohl in schwach

alkalischem als auch in schwach saurem Wasser. Ein stärkerer Säurezusatz, z. B. Salzsäure über ein Prozent, fällt den Körper wieder aus. In verdünnter Salzlösung ist Heteroartose, selbst frisch ausgeschieden, unlöslich. In concentriertem Alkohol ist sie unlöslich, wohl aber etwas in verdünntem. Wenn man die feuchte Masse auf dem Filter mit Alkohol übergießt, so geht ein Teil der Substanz gelöst in das Filtrat über, erst durch weiterem Zusatz von Alkohol wird sie wieder ausgeschieden.

Heteroartose im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, gab bei der Analyse:

1. 0,3540 Substanz 48,4 mg $BaSO_4$.
2. 0,1660 = 19,7 ccm $^1/_{10}$ H_2SO_4.

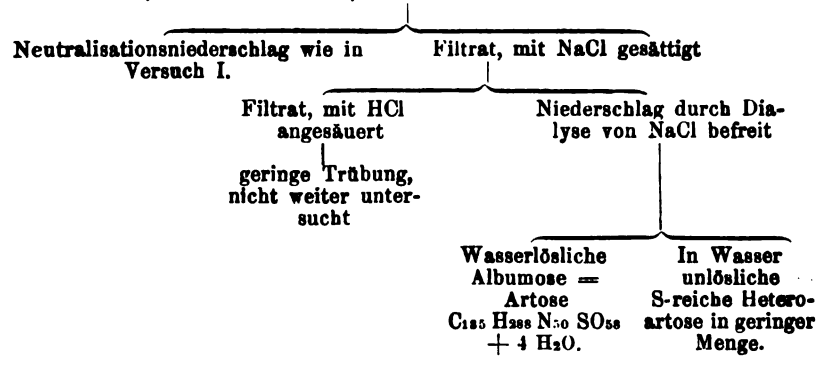
Also:

S = 1,88 %
N = 16,66 %.

Die geringe Menge der Substanz reichte zu weiteren Analysen nicht aus. Größere Mengen erhielt ich in Versuch IV. Die hier gefundenen Zahlen werden mit den dort erhaltenen verwertet werden.

Das neutrale Verdauungsgemisch enthält nach der Kochsalzfällung noch einen durch Salzsäurezusatz fällbaren Körper, der wegen der geringen Menge und der Durchlässigkeit durchs Filter nicht weiter untersucht werden konnte.

Schema der Darstellung der Verdauungsprodukte in Versuch II.



Versuch III.

Salzsaures Artolin (Präp. II.) 50,0.
H_2O 250,0 ccm.

Beim Stehen über Nacht löst sich das Artolin und bildet einen schön gelblichen, klaren Syrup. Es werden hinzugefügt:

HCl von 0,23 %	230,0 ccm.
Magensaft	20,0 ccm.

Der Magensaft in der hundertfachen Verdünnung löst Fibrinflocken in 35 Minuten.

1. Februar 1904. 12 h 30 m Verdauungsgemisch in den Brütofen gesetzt. 5 h 30 m p. m.: Die Verdauung unterbrochen. Eine kleine Probe gibt beim Neutralisieren mit Natriumcarbonat reichliche Fällung.

2. Februar. 5 h 00 p. m.: Die Verdauung fortgesetzt.

3. Februar, Morgens. Verdauungsgemisch etwas schleimig und trüb. Eine kleine Probe gibt reichliche Neutralisationsfällung.

4. Februar, Morgens. Gemisch viel trüber und schleimiger als am vorhergehenden Tage. 11 h 30 m a. m. 200,0 ccm 0,4 % HCl zugesetzt und die Verdauung fortgesetzt.

5. Februar, Morgens. Trübung noch vermehrt; Ausscheidung gallertiger Flocken. 11 h 30 m a. m. 100,0 ccm 0,4 % HCl zugesetzt und die Verdauung fortgesetzt.

6. Februar, Morgens. Die gallertigen Flocken vermehren sich nicht mehr, und eine kleine Probe des Filtrates trübt sich ganz wenig beim Neutralisieren. 11 h 30 m a. m. Die Verdauung wird unterbrochen.

Verdauungsdauer im ganzen 95½ Stunden.

Die gallertige Ausscheidung wird abfiltriert und eine kleine Probe vom Filtrate in den Brütofen gesetzt, um festzustellen, ob die Gallerte weiter gebildet wird. Nach 36 Stunden zeigt die Flüssigkeit keine Spur von Trübung.

Eine kleine Probe von Artolin wird in einer HCl-Lösung von 0,3 Proc. ohne Magensaft suspendiert und während 95 Stunden im Brütofen gehalten, also ebenso lange wie im Verdauungsversuch. Es erfolgt dabei keine Verdauung des Artolins, insbesondere auch nicht die Bildung einer Gallerte. Das Artolin ist bloß zu einer sirupartigen Flüssigkeit zerflossen, die aber mit dem Wasser nicht mischbar ist und beim Schütteln des Gefäßes eine milchige Emulsion bildet.

3. Metartose: Der gallertige Niederschlag.

Nach einer sehr lange dauernden Verdauung scheidet sich ein gallertiger Niederschlag aus der Lösung des Artolins in der Verdauungsflüssigkeit aus. Wie es schon beim Versuch II betont wurde, ist die Substanz sowohl den Eigenschaften als auch besonders der

Art der Ausscheidung nach sehr ähnlich dem Körper, den Danilewsky's Schüler (l. c.) Plastein genannt haben.

Die auf dem Filter gesammelte Gallerte wird erst tüchtig mit 0,4 proz. Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, durch Umrühren in Wasser suspendiert und durch vorsichtigen Zusatz von Kalilauge zu einer schwach alkalischen Flüssigkeit gelöst. Die Lösung wird eventuell filtriert und mit Salzsäure neutralisiert, wobei die Ausscheidung in Form weißlicher voluminöser Flocken erfolgt, die durch Zusatz von Salzsäure zu einer halbdurchsichtigen Gallerte aufquellen. Die Gallerte wird auf dem Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen. Die Umfällung wiederholt man 6—7 mal, ohne dabei große Verluste an Substanz zu erleiden. Schließlich wird die Substanz in wenig Kali gelöst, dann durch Neutralisieren mit Salzsäure gefällt, auf einem gehärteten Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser keine Spur von Chlorreaktion zeigt. Nun preßt man den Niederschlag zwischen Fließpapier ab, bringt ihn wieder auf das Filter, wäscht mit Alkohol und trocknet im Vacuum über Schwefelsäure. Die getrocknete Substanz ist dunkelbräunlich und läßt sich leicht zu einem hellgraubräunlich gefärbten Pulver zerreiben. Doch gibt auch dieses Präparat, wie es bei Eiweißstoffen häufig der Fall ist, trotz der Färbung farblose oder nahezu farblose Lösungen. Die Substanz will ich mit dem Namen Metartose bezeichnen.

Die Biuretreaktion ist purpurrot, die Millonsche Reaktion kommt deutlich zu stande. Die Adamkiewiczsche und Molischsche Reaktionen treten nur ganz schwach ein. Wie ich im Versuch II bei der gallertigen Substanz bereits betont habe, fällt besonders die schwache Schwefelbleireaktion auf. Mit Salzsäure gekocht, gibt Metartose keine Kupferoxyd reduzierende Substanz.

Die mit Wasser chlorfrei gewaschene Substanz löst sich in Alkali zu einer fast farblosen klaren Flüssigkeit, wobei viel Alkali neutralisiert wird. Aus der alkalischen Lösung wird der Körper durch Neutralisieren mit Salzsäure gefällt, das neutrale Filtrat gibt noch geringe Fällung durch weiteres Ansäuern mit Salzsäure. Danach scheint es, als ob der Körper einen stark sauren Charakter hat. Die Fällung aus der alkalischen Lösung erfolgt auch durch andere Säuren. Aus der alkalischen Lösung fällt die Substanz nicht durch Kochsalzsättigung, wohl aber durch Ammoniumsulfatsättigung.

Die Substanz wird im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann analysiert.

Es gaben:

1. 0,2860 Substanz 0,5440 CO_2
   0,1762 H_2O.
2. 0,2914 = 0,5543 CO_2.
   0,1776 H_2O.
3. 0,1776 = 22,0 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
4. 0,1940 = 24,0 ccm =
5. 0,4790 = 14,8 mg $BaSO_4$.
6. 0,2080 = 0,49 mg Asche = 0,24 Proz.

Die auf aschenfreie Substanz berechneten Zahlen ergeben:

	1	2	3	4	5	im Mittel
C	52,00	52,00				52,00
H	6,92	6,85				6,89
N			17,43	17,41		17,42
S					0,43	0,43

Aus diesen Zahlen berechnet sich die folgende einfachste schwefelfreie Grundformel:

$$C_{35}H_{56}N_{10}O_{12}.$$

Wenn man den Schwefelgehalt berücksichtigt, so muß man die Grundformel verneunfachen und zwei Atome Sauerstoff durch ein Atom Schwefel ersetzen, man hat also für die Metartose:

$$C_{315}H_{501}N_{90}SO_{106}.$$

	Ber.	Gef. im Mittel.
C	51,92	52,00
H	6,99	6,89
N	17,36	17,42
S	0,44	0,43

Wirkung des Magensaftes auf Metartose.

Eine kleine Portion der gut gereinigten Metartose (gallertige Substanz) wird mit einer Mischung von Magensaft (Wirksamkeit wie oben) und 0,3 proz. Salzsäure im Verhältnisse von 1 : 100 versetzt und in den Brütofen gesetzt. Nach 20 Stunden bemerkt man keine Abnahme oder gar Auflösung der Substanz. Auch nach weiterem Zusatz von Magensaft bis zum Verhältnis von 1 : 200 ist innerhalb 24 Stunden keine Verdauung der Substanz nachweisbar. Das Filtrat von letzterer zeigt keine stärkere Biuretreaktion als der ursprüngliche Magensaft.

Diese einer so intensiven Einwirkung von Magensaft unterworfen gewesene gallertartige Metartose wurde, wie oben beschrieben, gewaschen, zweimal umgefällt, getrocknet und analysiert.

Es gaben:

1. 0,2400 Substanz 0,4547 CO_2.
   0,1493 H_2O.
2. 0,1413 = 17,4 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
3. 0,2434 = 7,7 mg $BaSO_4$.

Der Aschengehalt wurde nicht bestimmt, sondern zu 0,24 Proc. angenommen, wie er bei dem früher analysierten Präparate gefunden war. Die auf aschefreie Substanz berechneten Zahlen sind:

	1	2	3
C	51,79		
H	6,99		
N		17,33	
S			0,44

Für die oben berechnete Formel:

$C_{315}H_{504}N_{90}SO_{106}$.

	Ber.	Gef.
C	51,92	51,79.
H	6,99	6,99.
N	17,36	17,33.
S	0,44	0,44.

Das Resultat der Elementaranalyse ergibt demnach, daß die Metartose durch 44 Stunden langes Einwirken eines wirksamen Magensaftes nicht weiter verändert wird.

Durch die Unlöslichkeit in Säuren und die Unverdaulichkeit durch Magensaft unterscheidet die Metartose sich vom Plastein [1]), dem sie sonst in den Eigenschaften und in der Ausscheidungsweise sehr ähnlich ist. Aber der Hauptunterschied zwischen Metartose und Plastein und Antialbumid liegt in der Elementarzusammensetzung. Antialbumid [2]) und Plastein [3]) haben viel höhere Kohlenstoff- und Schwefelwerte und einen viel niedrigeren Stickstoffgehalt als meine Substanz.

Von der von der gallertigen Metartose abfiltrierten ursprünglichen Verdauungsflüssigkeit wurde eine Probe 36 Stunden lang im Brütofen gehalten und zeigte dabei keine weitere Ausscheidung von Metartose.

Beim Neutralisieren mit Natriumcarbonat entstand in der Hauptmasse der von der Metartose abfiltrierten Flüssigkeit eine Spur von

1) Vergleiche Sawjalow, l. c.; Kurajeff, l. c.; Lawlow und Salaskin, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXXVI. S. 277. 1902.

2) Kühne und Chittenden, l. c.

3) Sawjalaw, l. c. und Kurajeff, l. c.

Trübung, die sich durch Filtrieren beseitigen ließ. Das klare Filtrat wurde mit Kochsalz gesättigt, wobei eine reichliche Ausscheidung weißer Flocken erfolgte.

In dieser Weise und durch Umfällen und Dialyse usw. konnte auch in diesem Fall wie in den Versuchen I und II eine in Wasser lösliche Substanz von einer wasserunlöslichen getrennt werden.

4. Parartose: Die durch Kochsalz fällbare und in Wasser lösliche Substanz nach 95 Stunden langer Verdauung des Artolins.

Die durch Dialyse von Chlornatrium befreite und weiter gereinigte wässerige Lösung wird in der üblichen Weise eingetrocknet. Die getrocknete pulverisierte Substanz ist fast schneeweiß. Sie gibt schön rötliche Biuretreaktion; die Millonsche Reaktion tritt nur schwach und nicht typisch ein, es entsteht nur eine ziegelrote Färbung des gebildeten Niederschlages; die Molischsche Reaktion fehlt; die Schwefelbleireaktion tritt deutlich ein.

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, aus der Lösung wird sie durch Ansäuern mit Salzsäure gefällt, die Fällung löst sich aber wieder im Überschuß der Säure auf.

Die Substanz kann wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Artose als Parartose bezeichnet werden. Für die Analyse wird eine Kupferverbindung in der folgenden Weise dargestellt.

Die concentrierte Lösung der Parartose wird mit Kupferchlorid im Überschuß versetzt und die gebildete Kupferverbindung mit Alkohol und Äther gefällt. Um den Überschuß des Kupferchlorides zu entfernen, wird der Niederschlag wieder in einer geringen Menge Wasser gelöst und mit Alkohol und Äther versetzt, und diese Operation wiederholt, bis die Kupferverbindung beim Verbrennen keine chlorhaltige Asche hinterläßt. Dann wird sie unter Alkohol erhärtet, zerrieben, auf dem Filter mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Die getrocknete Kupferalbumose ist ein schön grünliches Pulver. Es wird im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und analysiert.

Die Ergebnisse der Analyse sind folgende:

1. 0,2326 Substanz 0,4387 CO_2.
   0,1118 H_2O.
2. 0,2427 = 0,4594 CO_2.
   0,1507 H_2O.
3. 0,3155 = 34,2 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.

4. 0,2200 Substanz 23,6 ccm
5. 0,3322 = 25,3 mg $BaSO_4$.
   9,7 mg CuO.
6. 0,2948 = 27,5 mg $BaSO_4$.
   9,0 mg CuO.
7. 0,3217 = 26,3 mg $BaSO_4$.
   9,7 mg CuO.

Bei der Berechnung wird der Kupfergehalt von der Substanz abgezogen und die aequivalente Menge H hinzugefügt. Es wurden erhalten:

	1	2	3	4	5	6	7	im Mittel
C	52,65	52,84						52,75
H	7,08	7,20						7,14
N			15,58	15,45				15,52
S					1,07	1,31	1,15	1,18

Der Kupfergehalt betrug:

	5	6	7	im Mittel
Cu	2,33	2,44	2,41	2,39

Diese Zahlen geben die folgende Grundformel:

$$C_{40}H_{64}N_{10}O_{14}.$$

Wenn man den Schwefelgehalt berücksichtigt, so muß die Grundformel verdreifacht und 2 Atome Sauerstoff durch 1 Atom Schwefel ersetzt werden.

Die Formel der Parartose ist dann:

$$C_{120}H_{192}N_{30}SO_{40}.$$

	Ber.	Gef. im Mittel
C	52,80	52,75
H	7,11	7,14
N	15,45	15,52
S	1,19	1,18

Für die Kupferverbindung ergibt sich die folgende Zusammensetzung:

$$C_{120}\,H_{190}\,Cu\,N_{30}\,SO_{40}.$$

	Ber.	Gef. im Mittel
Cu	2,64 %	2,39 %

Obwohl die Parartose in den Färbungs- und Fällungsreaktionen der Artose sehr ähnlich ist, so unterscheidet sich doch jene von dieser durch niedrigeren Stickstoff- und höheren Schwefelgehalt. Besonders interessant ist es, die Formel der Metartose und des Artolins resp. dessen Hydratationsproduktes, der Artose, mit der Formel der Parartose zu vergleichen:

Artolin $C_{195}H_{288}N_{50}SO_{58}$.
Metartose $C_{315}H_{504}N_{90}SO_{106}$.
Parartose $C_{120}H_{192}N_{30}SO_{40}$.

Vor der Ausscheidung der Metartose als Gallerte findet man in dem vom Neutralisationsprodukte befreiten Verdauungsgemisch hauptsächlich nur Artose, die nach der Elementaranalyse als ein durch hydrolytische Spaltung in gleich zusammengesetzte Teile oder wahrscheinlicher als ein durch Hydratation entstandenes Produkt des Artolins anzusehen ist. Nach der Ausscheidung der Metartose findet man die Artose nicht mehr, sondern an deren Stelle als Hauptprodukt Parartose. Dies führt zu der Annahme, daß Metartose und Parartose durch Spaltung aus der Artose entstehen. Die berechneten Formeln derselben sprechen vollständig für diese Annahme:

$$3\,(\underbrace{C_{195}H_{288}N_{50}SO_{58}}_{\text{Artolin}}) + 12\,H_2O \text{ oder } 3\,(\underbrace{C_{195}H_{288}N_{50}SO_{58}}_{\text{Artose}} + \underbrace{4\,H_2O}_{\text{mit 4 } H_2O})$$

$$= 2\,(\underbrace{C_{120}H_{192}N_{30}SO_{40}}_{\text{Parartose}}) + \underbrace{C_{315}H_{504}N_{90}SO_{106}}_{\text{Metartose}}$$

Die durch Dialyse von der Parartose getrennte wasserunlösliche Substanz, d. h. die Heteroartose, wird durch Umfällen gereinigt und mit der im nächsten Versuch gewonnenen Portion zusammen verarbeitet.

Die durch Kochsalzfällung von Heteroartose und Parartose befreite Flüssigkeit gibt auf Säurezusatz einen nicht bedeutenden Niederschlag, der nicht weiter untersucht wurde.

Schema der Darstellung der Verdauungsprodukte des Artolins in Versuch III.

Verdauungsdauer 95½ Stunde.

Spontane Ausscheidung von Metartose.

- Gallertige Ausscheidung von Metartose während der Verdauung $C_{315}H_{504}N_{90}SO_{106}$.
- Filtrat, neutralisiert, gibt fast keinen Niederschlag, das von der Trübung befreite Filtrat wird mit NaCl gesättigt.
  - Niederschlag, durch Dialyse von Salz befreit.
    - Wasserlösliche Albumose = Parartose $C_{120}H_{192}N_{30}SO_{40}$ als Hauptmasse.
    - Wasserunlösliche, in Alkali oder Säure leicht lösliche schwefelreiche Albumose = Heteroartose (geringe Menge).
  - Filtrat, mit HCl angesäuert, ein nicht bedeutender Niederschlag, nicht untersucht.

Versuch IV.

Mai 1904.

Salzsaures Artolin (Präp. III)	102,0.
H_2O	510,0 ccm

Beim Stehen des Gemisches während mehrerer Stunden im Brütofen wurde das Artolin vollständig zu einer sirupartigen Masse aufgelöst. Dann werden hinzugefügt:

0,4 proc. Salzsäure	290,0 ccm
H_2O	150,0 =
Magensaft	40,0 =

Der Magensaft, mit 0,3 proc. Salzsäure 100fach verdünnt, löst Fibrinflocken in 40 Minuten auf.

Die Mischung ist stark milchig von der Ausscheidung des Artolins, das sich teilweise in Flocken zu Boden setzt.

13. Mai, 6 h 00 m p. m. in den Brütofen gesetzt.

14. Mai, Morgens. Die Mischung ist klar, die Artolinflocken sind aufgelöst.

16. Mai, Morgens. Die Mischung ist opalisierend und dickflüssig.

19. Mai. Die Mischung ist gallertig und stark opalisierend. 5 h 00 m p. m. 13,0 ccm Magensaft zugesetzt.

21. Mai, 5 h 00 m p. m. Verdauung unterbrochen.

Verdauungsdauer 191 Stunden.

Die ausgeschiedene gallertige Masse wird durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt.

5. Analyse der Metartose. Fortsetzung von 3 (oben S. 299).

Die gallertige Masse, die mit der oben beschriebenen Metartose in jeder Beziehung identisch zu sein scheint, wird genau in derselben Weise gereinigt, wie in Versuch III. Die Umfällung wird siebenmal wiederholt. Die mit Wasser, Alkohol und Äther gründlich gewaschene Substanz wurde im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C. getrocknet.

Die Färbungs- und Fällungsreactionen sind genau dieselben wie die der Metartose in Versuch III (vergl. oben S. 299). Deshalb brauchen sie hier nicht mehr beschrieben zu werden.

Die Analyse der bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz ergab:

1. 0,3874 Substanz 0,7310 CO_2.
   0,2392 H_2O.

2. 0,2670 Substanz 0,5050 CO_2.
   0,1597 H_2O.
3. 0,2615 = 32,2 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
4. 0,1965 = 24,4 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
5. 0,5785 = 17,6 mg $BaSO_4$.
6. 0,3390 = 1,0 mg Asche = 0,3 Proz.

Die auf aschenfreie Substanz berechneten Zahlen sind folgende:

	1	2	3	4	5	im Mittel
C	51,62	51,74				51,68
H	6,94	6,88				6,91
N			17,34	17,49		17,42
S					0,42	0,42

Diese Zahlen bestätigen endgültig, daß die Substanz Metartose ist.

$C_{315}H_{501}N_{90}SO_{106}$.

	Ber.	Gef. im Mittel
C	51,92	51,68
H	6,99	6,91
N	17,36	17,42
S	0,44	0,42

Es wurde auch in diesem Versuche festgestellt, daß die Metartose durch Magensaft nicht angegriffen wird.

Das saure von der Metartose befreite Filtrat wird neutralisiert, wobei eine geringe Menge eines flockigen Niederschlages entsteht, der in einer Spur Alkali löslich ist, sowie auch in wenig Säure, jedoch wird die Substanz bei weiterem Zusatz von Säure bis 1 : 100 wieder ausgefällt. Die Substanz gab die Schwefelbleireaktion deutlich. Eine weitere Untersuchung konnte der geringen Menge wegen nicht ausgeführt werden.

Das neutrale Filtrat.

Das neutrale Filtrat wird mit Kochsalz gesättigt. Es entsteht eine reichliche flockige Ausscheidung, die sich beim Stehenlassen zu einer gummiartigen graubräunlichen Masse zusammenballt. Diese Masse wird zur Trennung der in Wasser unlöslichen Heteroartose von der in Wasser löslichen Protoartose und zur weiteren Reinigung ganz genau so behandelt, wie die Kochsalzfällung in den Versuchen I, II und III. Die Umfällung wurde viermal wiederholt.

6. Protoartose: Der in Wasser lösliche, protoalbumoseartige Körper.

Die gereinigte Substanz ist leicht löslich in Wasser, sie wird durch Salzsäure teilweise gefällt, löst sich aber in einem Überschuß

von Säure wieder auf. Sie gibt schöne rötliche Biuretreaktion, die Millonsche Reaktion tritt schwach und nur als ziegelrote Färbung der Flocken ein, Furfurolreaktion negativ, die Schwefelbleireaktion deutlich. Aus der wässerigen Lösung wird die Protoartose durch Kochsalzsättigung und durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat gefällt.

Die gereinigte Substanz wird in derselben Weise wie in den Versuchen II und III durch Kupferchlorid in die Kupferverbindung übergeführt, chlorfrei gewaschen, unter Alkohol erhärtet, gepulvert und mit Alhohol und Äther gewaschen. Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtsconstanz bildet die Substanz ein feines schön grünes Pulver.

Bei der Analyse wurden folgende Zahlen erhalten:

1. 0,2667 Substanz 0,4938 CO_2.
   0,1621 H_2O.
2. 0,3044 = 0,5616 CO_2.
   0,1820 H_2O.
3. 0,2490 = 28,1 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
4. 0,1976 = 22,4 ccm =
5. 0,4730 = 50,4 mg $BaSO_4$.
   17,7 mg CuO.
6. 0,3654 = 42,0 mg $BaSO_4$.
   15,3 mg CuO.
7. 0,4014 = 46,0 mg $BaSO_4$.
   15,9 mg CuO.

Die procentische Zusammensetzung, auf kupferfreie Substanz berechnet, ist folgende:

	1	2	3	4	5	6	7	im Mittel
C	52,11	51,93						52,02
H	7,13	7,02						7,08
N			16,34	16,43				16,39
S					1,51	1,63	1,62	1,59

Der Kupfergehalt betrug:

	5	6	7	im Mittel
Cu	2,99	3,35	3,16	3,17

Diese Zahlen geben die Grundformel:

$$C_{37}H_{60}N_{10}O_{13}.$$

Wenn man den Schwefelgehalt berücksichtigt, so muß man die Formel verfünffachen und 4 Atome Sauerstoff durch 2 Atome Schwefel ersetzen.

Die Formel der Protoartose ist dann:

$C_{185}H_{300}N_{50}S_2O_{61}$.

	Ber.	Gef. im Mittel
C	52,05	52,02
H	7,10	7,08
N	16,46	16,39
S	1,50	1,59

Für die Kupferverbindung erhält man die folgende Zusammensetzung:

$C_{185}H_{296}Cu_2N_{50}S_2O_{61}$.

	Ber.	Gef. im Mittel
Cu	2,90	3,17

Trotz der großen Ähnlichkeit mit der Artose und Parartose unterscheidet sich die Protoartose von der ersteren durch einen weit höheren Schwefelgehalt und von der letzteren durch einen geringeren Kohlenstoff und höheren Stickstoffgehalt.

7. Analyse der Heteroartose (vergl. S. 296).

In diesem Versuch erhielt ich aus dem Kochsalzniederschlag eine größere Menge des Körpers, den ich in Versuch II Heteroartose genannt habe. Die Reindarstellung erfolgte wie in Versuch II (S. 296). Das Lösen in einer Spur Natronlauge und Fällen durch Neutralisation mit Salzsäure wurde 6 mal wiederholt, wobei ein ziemlich großer Verlust eintrat. Der so isolierte Körper zeigt dieselben Farbenreaktionen wie das gleiche Präparat in Versuch II. Zur Überführung in die Kupferverbindung wurde die Substanz in schwach alkalischem Wasser gelöst und die Lösung mit einer genügenden Menge von Kupferchlorid versetzt. Es entstand eine reichliche Ausscheidung von hellgrünlichen Flocken, die leicht abzufiltrieren waren. Doch bleibt ein Teil der Kupferverbindung in der Flüssigkeit gelöst. Es wurde daher zunächst die vollständige Ausfällung durch Alkohol- und Ätherzusatz bewerkstelligt, der gesamte Niederschlag auf dem Filter gesammelt und erst mit Alkohol und dann mit Wasser gewaschen, bis die Verbindung chlorfrei war. Nach Entfernung der aus dem Kupferchlorid frei gewordenen Säure durch Waschen mit Alkohol wird die Kupferverbindung in Wasser ganz unlöslich. Zuletzt wurde sie noch mit Alkohol und mit Äther gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die getrocknete Kupferverbindung ist eine hellgrüne, lockere Masse.

Die Analyse ergab die folgenden Zahlen:

1. 0,2021 Substanz 0,3656 CO_2.
   0,1296 H_2O.
2. 0,1813 = 20,2 ccm $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
3. 0,2015 = 26,7 mg $BaSO_4$.
   12,0 mg CuO.

Die in der angegebenen Weise auf kupferfreie Substanz berechnete prozentische Zusammensetzung ist folgende:

	1	2	3	gef.
C	51,72			51,72
H	7,69			7,69
N		16,40		16,40
S			1,91	1,91

Der Kupfergehalt betrug:

Cu 4,76 Proc.

Die Stickstoff- und Schwefelwerte sind die gleichen wie die der Heteroartose in Versuch II, und es ist sicher, daß beide Präparate identisch sind. Diese Zahlen zusammen ergeben die Grundformel:

$C_{37}H_{65}N_{10}O_{13}$.

Der Schwefelgehalt verlangt eine Verdoppelung dieser Formel, und man erhält dann für die Heteroartose

$C_{74}H_{130}N_{20}SO_{24}$.

	Ber.	Gef.	
		Versuch IV	Versuch II
C	51,74	51,72	—
H	7,65	7,69	—
N	16,36	16,40	16,66
S	1,87	1,91	1,88

Für die Kupferverbindung berechnet sich die folgende Zusammensetzung:

$C_{74}H_{127}{}^1/_2Cu_1{}^1/_4N_{20}SO_{24}$.

	Ber.	Gef.
Cu	4,43	4,76

8. Deuteroartose.

Das von der Heteroartose und Protoartose befreite, neutrale Filtrat ist ganz klar und fast farblos. Auf Zusatz einer kleinen Menge mit Kochsalz gesättigter Salzsäure entsteht eine reichliche Ausscheidung eines feinen Niederschlages, der beim Stehenlassen sich teilweise zu einer weißen Masse zusammenballt. Es ist aber trotz-

dem nicht möglich, die ganze Menge des Niederschlages auf dem Filter zu sammeln, weil er teilweise durch das Filter geht. Die auf dem Filter zurückbleibende Masse wird mit salzsäurehaltiger gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und in Wasser gelöst. Die wässerige Lösung ist natürlich sauer; sie wird mit Soda neutralisiert und dann mit Kochsalz bis zur Sättigung versetzt. Die Menge des entstandenen Niederschlages ist gering; er wird abfiltriert und das neutrale klare Filtrat mit Kochsalz gesättigter Salzsäure angesäuert. Es entsteht eine reichliche Ausscheidung, die diesmal besser auf dem Filter sich sammeln läßt. Nach dem Waschen mit salzsäurehaltiger Kochsalzlösung wird der Niederschlag unter Zusatz von Soda in Wasser neutral gelöst, die Lösung mit Kochsalz gesättigt und die etwa entstandene Ausscheidung abfiltriert und das Filtrat wieder angesäuert. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation erhält man die Substanz schließlich vollständig frei von einem durch Kochsalzsättigung bei neutraler Reaktion fällbaren Körper, wahrscheinlich einem Rest von Protoartose und einem durch Kochsalzsättigung überhaupt nicht fällbaren peptonartigen Körper, der in dem saueren Filtrat zurückbleibt.

Diese Substanz, die in den vorhergehenden Versuchen nicht in einer erheblichen Menge entstanden war und deshalb nicht untersucht werden konnte, sei als Deuteroartose bezeichnet.

Diese Albumose wird dann durch Dialyse vom Salz befreit und nach dem Einengen im Vacuum über Schwefelsäure mit Alkohol und Äther gefällt, unter Alkohol gehärtet, zerrieben, erst mit Alkohol und dann mit Äther gewaschen und getrocknet. Das trockene Präparat ist ein schön weißes, aber hygroskopisches, leicht in Wasser lösliches Pulver. Aus der wässerigen Lösung wird die Substanz weder durch Salzsäurezusatz noch durch Kochsalzsättigung gefällt, wohl aber durch Salzsäurezusatz zu einer mit Kochsalz gesättigten Lösung. Die Substanz gibt schöne, fast rote Biuretreaktion, aber ganz schwache ziegelrote Millonsche und fast negative Molischsche Reaktion. Die Schwefelbleireaktion tritt nur spurweise ein.

Von dem Körper wird eine Kupferverbindung dargestellt in der bei der Protoartose beschriebenen Weise. Das so gewonnene schön grüne Pulver stand wochenlang bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure, bis das Gewicht konstant geworden war.

Bei der Analyse gaben:

1. 0,4110 Substanz 0,7442 CO_2.
   0,2340 H_2O.

2. 0,2830 Substanz 0,5143 CO_2.
0,1655 H_2O.
3. 0,3735 = 39,6 ccm $^1/_{10}$ n H_2SO_4.
4. 0,3479 = 37,0 ccm „
5. 0,2755 = 16,0 mg $BaSO_4$.
14,8 mg CuO.
6. 0,3753 = 22,5 mg $BaSO_4$.
20,6 mg CuO.

Die auf kupferfreie Substanz berechneten procentischen Zahlen sind:

	1	2	3	4	5	6	im Mittel
C	51,58	51,76					51,67
H	6,81	6,99					6,90
N			15,55	15,58			15,57
S					0,83	0,86	0,85

Der Kupfergehalt betrug:

	5	6	Im Mittel
Cu	4,29	4,39	4,34

Diese Zahlen geben die Grundformel:

$C_{39}H_{61}N_{10}O_{11}$.

Berücksichtigt man den Schwefelgehalt, so muß man die obige Formel vervierfachen und erhält für die Deuteroartose:

$C_{156}H_{244}N_{40}SO_{56}$.

	Ber.	Gef. im Mittel.
C	51,89	51,67
H	6,83	6,90
N	15,57	15,57
S	0,89	0,85

Die Kupferverbindung hat die folgende Zusammensetzung:

$C_{156}H_{239}Cu_{2\,1/2}N_{40}SO_{56}$.

	Ber.	Gef. im Mittel
Cu	4,23	4,34.

9. Artolinantipepton.

Die saure Flüssigkeit, die von der Deuteroartose abfiltriert und durch einen Rest der letzteren getrübt war, wurde in dem von Faust[1]) beschriebenen Apparat bei 20° C eingeengt, die stark trübe Flüssigkeit von den ausgeschiedenen Kochsalzkrystallen abgegossen, durch eine mit Kochsalz gesättigte Natriumcarbonatlösung

1) Faust, Dieses Archiv. Bd. LI. S. 255.

alkalisch gemacht, wobei die Trübung verschwindet. In dieser klaren alkalischen Flüssigkeit entsteht auf Salzsäurezusatz bei vollständiger Sättigung mit Kochsalz eine stärkere Trübung. Durch die gleichzeitig sich entwickelnden Kohlensäurebläschen werden die trübenden Teilchen an die Oberfläche der Flüssigkeit getrieben und sammeln sich hier in Form einer schaumigen Masse an, die sehr leicht von der Flüssigkeit getrennt werden kann. Durch wiederholten Zusatz von Natriumcarbonat und Ansäuern mit Salzsäure, nötigenfalls nach abermaligem Einengen der Flüssigkeit in dem Faustschen Apparat, wenn das Volum derselben zu groß geworden ist, gelingt es, die trübende Substanz fast vollständig zu entfernen. Die zurückbleibende Flüssigkeit ist fast klar; sie enthält noch eine reichliche Menge einer die Biuretreaktion gebenden Substanz. Um aus ihr das Kochsalz möglichst zu entfernen, wird sie mit Natriumcarbonat neutralisiert, in dem Faustschen Apparat bei 20° C stark eingeengt, von den ausgeschiedenen Kochsalzkrystallen abgegossen, dann mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt und mit einer kleinen Menge Phosphorwolframsäure versetzt. Dabei wird der letzte Rest der Deuteroartose gefällt. Das klare Filtrat, mit Schwefelsäure angesäuert, gibt auf weiteren Zusatz von Phosphorwolframsäure einen reichlichen, voluminösen flockigen Niederschlag. Das Filtrat von demselben gibt immer noch die Biuretreaktion.

Aus dem auf dem Filter gesammelten und mit schwefelsäurehaltigem Wasser gewaschenen Phosphorwolframniederschlag wird die Substanz in der bekannten Weise durch Barythydrat frei gemacht, der Überschuß der letzteren durch Kohlensäure entfernt, die Flüssigkeit eingeengt und durch Dialyse von noch vorhandenen Salzen befreit.

Die weitere Reinigung der Substanz geschah durch nochmaliges Umfällen mit Phosphorwolframsäure aus der mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung.

Die zuletzt erhaltene klare Peptonlösung wurde im Vacuum über Schwefelsäure eingetrocknet, wieder in Wasser gelöst und filtriert, um den eventuellen letzten Rest von Baryumcarbonat zu entfernen. Dieser peptonartige Körper ist weder durch Salzsäure mit Kochsalzsättigung noch durch Ammoniumsulfatsättigung und Schwefelsäure fällbar. Er gibt schöne rote Biuretreaktion und Xanthoproteinreaktion, aber nicht die Millonsche und Molischsche Reaktion. Auch die Schwärzung beim Erhitzen mit Kalilauge und etwas Blei bleibt aus.

Durch Zusatz von Kupferchlorid zu der concentrierten Lösung

wird in der oben beschriebenen Weise eine chlorfreie Kupferverbindung dargestellt und nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei 40° C analysiert. Sie bildet eine schön grüne leicht pulverisierbare Masse, die aber hygroscopisch ist und sich von den bisher beschriebenen Verdauungsprodukten des Artolins dadurch unterscheidet, daß sie schwefelfrei ist.

Bei der Analyse gaben:

1. 0,2190 Substanz 0,3507 CO_2.
   0,1222 H_2O.
2. 0,1670 = 16,4 ccm. $^1/_{10}$ n. H_2SO_4.
3. 0,1863 = 23,4 mg CuO.

Die procentische Zusammensetzung der kupferfreien Substanz ist:

	1	2
C	48,42	
H	7,23	
N		15,29

Der Kupfergehalt betrug:

Cu 10,08.

Für den kupferfreien Körper berechnet sich die folgende einfachste Formel für das Artolinantipepton:

$C_{11}H_{19}N_3O_5$.

	Ber.	Gef.
C	48,29	48,42
H	7,02	7,23
N	15,41	15,29

Die Kupferverbindung hat die Zusammensetzung:

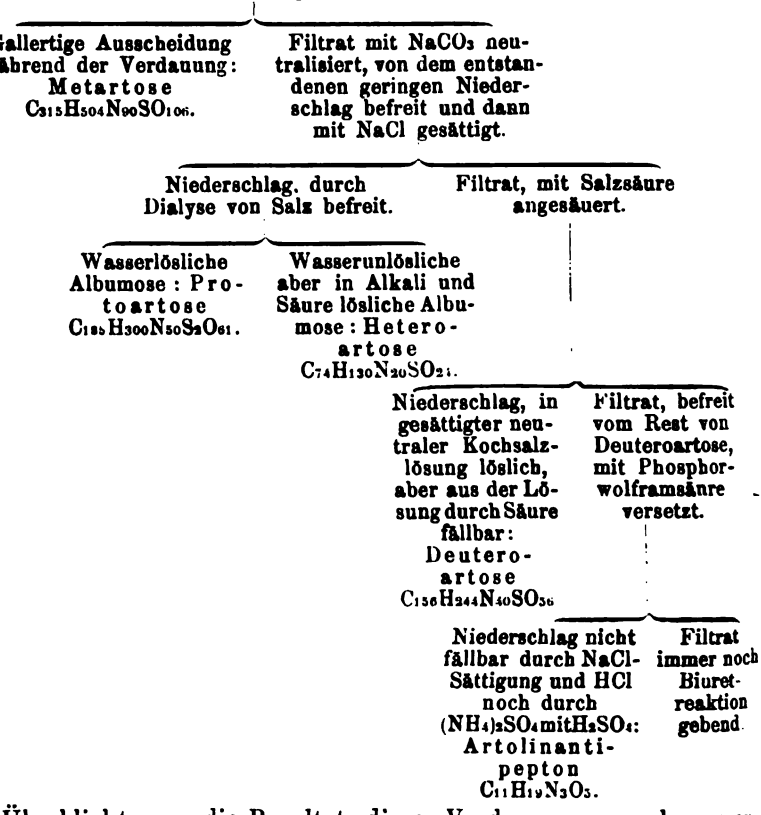
$C_{22}H_{36}CuN_6O_{10}$.

	Ber.	Gef.
Cu	10,43	10,08

Der Körper steht nach der Zusammensetzung den Körpern nahe, die Siegfried[1]) aus Fibrin durch Trypsinverdauung erhalten und Antipepton α ($C_{10}H_{17}N_3O_5$) und Antipepton β ($C_{11}H_{18}N_3O_5$) genannt hat. Aus Fibrin hat Borkel[2]) durch Pepsinverdauung auch ähnliche Körper dargestellt, d. h. Pepsinpepton α ($C_{21}H_{34}N_6O_9$) und Pepsinpepton β ($C_{21}H_{36}N_6O_{10}$).

1) Siegfried, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXXV. S. 164.
2) Borkel, Ebenda. Bd. XXXVIII. S. 287.

Schema der Darstellung der Verdauungsprodukte des Artolins in Versuch IV.



Überblickt man die Resultate dieser Verdauungsversuche, so ergibt sich, daß bei schwacher Verdauung aus dem Artolin anscheinend durch Hydratation Albumosen entstehen, die mit ihm bis auf einen größeren Wassergehalt die gleiche Zusammensetzung haben: Artose mit 2 und 4 H_2O. Bei längerer Einwirkung von Magensaft wird die Artose nach der oben S. 304 gegebenen Formelgleichung in Parartose und Metartose gespalten, von welchen die letztere schwefelarm ist. Eine weitere Einwirkung von Magensaft läßt die Metartose unverändert, während aus der Parartose, wie man annehmen muß, drei Albumosen hervorgehen: Heteroartose, Protoartose und Deuteroartose, sowie ein schwefelfreies Pepton, das Artolinantipepton. Diesem Verhalten und der erwähnten Formelgleichung entsprechend muß das Moleculargewicht des Artolins mindestens 6 mal so groß sein, als das der Grundformel.

Die Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, diese Verdauungsprodukte im einzelnen auf ihr Verhalten bei der peptischen und tryptischen Verdauung zu prüfen.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung.

Von

Dr. **Walther Hausmann**.

Die chronische Vergiftung und die Gewöhnung an Morphin ist beim Menschen oft beschrieben worden. Es scheint sicher zu sein, daß die Morphingewöhnung beim Menschen ziemlich hohe Grade erreicht, wenn wir tödliche Dosen von 0,2—0,6 g den von Morphinisten vertragenen 4—5,5 g Morphinsalz gegenüber stellen können [1]). Beim Hunde ist besonders von Faust[1]) Morphingewöhnung beschrieben worden, die bei nur etwas längerem Gebrauche eintritt. Auch bei Kaninchen und Ziegen scheint Morphingewöhnung[2]) vorzukommen.

Nachstehend sei über Versuche berichtet, die an Fröschen vorgenommen wurden und in denen untersucht werden sollte, ob es bei diesen Tieren zur Gewöhnung kommt oder ob vielleicht Cumulation der Morphinwirkung eintritt, d. h. ob eine Dosis, die bei einmaliger Gabe keine Wirkung hat, mehrmals hintereinander gegeben, zu ausgesprochener Morphinvergiftung führen kann.

Die Versuche wurden ausschließlich an Rana temporaria gemacht. Die Tiere befanden sich in Gläsern; das Wasser wurde zweimal täglich gewechselt. Das Morphin wurde den Fröschen als salzsaures Salz in 1 proz. Lösung in den Brustlymphsack injiziert.

Es wurde auf verschiedene Weise versucht, Gewöhnung an Morphin zu erzeugen. In einigen Versuchsreihen begann ich mit minimalen Dosen und stieg langsam an. Dann wurde untersucht, ob das öftere Überstehen einer schwer krank machenden Dosis Gewöhnung erzeugt. Sodann wurde festgestellt, ob sehr häufige In-

1) Dieses Archiv. XLIV. Bd. S. 217.

2) Vergl. z. B. Morgenroth, Berliner klin. Wochenschrift. 1903. Nr. 21.

jektion einer eben noch merkliche Symptome hervorrufenden Dosis Morphinimmunität verleiht.

Es sei gleich bemerkt, daß es bisher in keinem Falle gelang, eine Gewöhnung der Frösche an Morphin zu erzielen, und daß es bei richtig gewähltem Abstand zwischen den einzelnen Dosen zu cumulativer Wirkung des Morphins kam, sodaß anfänglich ohne Symptome gegebene Morphinmengen dann Vergiftung hervorriefen.

Nachstehend sei nun kurz die Morphinwirkung am Frosche beschrieben, wie sie besonders durch Witkowskis[1]) Untersuchungen bekannt geworden ist. Witkowski verglich die nach Morphinvergiftung des Frosches sich einstellenden Symptome mit den nach successiver Abtragung der einzelnen Hirnteile eintretenden Erscheinungen, die Goltz beschrieben hatte. Es fallen also zuerst die willkürlichen Bewegungen aus, dann treten Coordinationsstörungen ein, bis es schließlich zu allgemeiner centraler Lähmung kommt. Als zweites Stadium der Vergiftung tritt gesteigerte Reflexerregbarkeit ein, die in ausgesprochenen Fällen auf Reize oder sogar spontan zu Tetanus führen kann. Ich konnte oft beobachten, daß das erste Stadium der Morphinvergiftung lange noch nicht bis zur Lähmung der Medulla oblongata gekommen zu sein braucht oder überhaupt kaum merklich sein kann, wenn das Stadium der gesteigerten Reflexe beginnt.

Um die Steigerung der Reflexe in ihren Anfängen zu erkennen, wurde folgendermaßen vorgegangen. Nimmt man den Frosch in die Hand und schlägt leicht mit dem Finger auf die Schnauze, so beobachtet man bei einem Frosche, dessen Reflexe gesteigert sind, leichtes Zusammenfahren des ganzen Körpers und deutliche Streckbewegung der Hinterbeine, während der normale Frosch, wenn er überhaupt reagiert, einfach nach hinten zu entkommen sucht. In den nachfolgenden Protokollen ist leichteres Zusammenfahren des Frosches als „gesteigerte Reflexe“ bezeichnet; bei sehr starker Ausprägung dieses Phänomens und deutlicher Streckbewegung der Hinterbeine bei Schlag auf die Schnauze wurde „stark gesteigert“ eingetragen. Trat bei mehrfachem Umdrehen oder erst bei wiederholten schwachen Schnauzenschlägen Tetanus ein, so wurde es als „auf starken Reiz Tetanus“ bezeichnet; genügte z. B. das Herausnehmen aus dem Glas, um Tetanus hervorzurufen, so wurde „auf geringen Reiz Tetanus“ notiert.

Wie schon bemerkt, wurde zuerst versucht, durch langsames

1) Dieses Archiv. VII. Bd. S. 247.

Steigern der Dosis Gewöhnung der Frösche an Morphin zu erzielen. Wenn mit der Menge ganz langsam und allmählich gestiegen wurde, konnte eine Gewöhnung bisher nicht beobachtet werden. Nachfolgend sei ein Versuch an drei kräftigen Temporarien mitgeteilt. Ich habe fast ausschließlich das zweite Stadium — das der gesteigerten Reflexe — in Beobachtung gezogen, denn schwächere Grade der Vergiftung und Stärker- oder Schwächerwerden der Symptome ließen sich, weil beginnende Großhirn- und Mittelhirnvergiftung der Frösche sehr schwer sicher festzustellen ist, hierbei kaum nachweisen.

Versuch I.

Drei kräftige Temporarien.

Datum	Dosis	Bemerkungen
19. April 1904	10 mg	
20. " "		Stark gesteigerte Reflexe.
25. " "	2 mg	Normal.
29. " "	2 mg	"
3. Mai "	2 mg	"
12. " "	3 mg	"
16. " "	3 mg	"
24. " "	4 mg	"
30. " "	4 mg	—
1. Juni "	4 mg	—
4. " "	4 mg	—
8. " "	4 mg	—
14. " "	4 mg	
18. " "	5 mg	—
23. " "	5 mg	—
2. Juli "	5 mg	—
7. " "	5 mg	—
8. " "	—	Etwas gesteigert.
13. " "	5 mg	
12. " "	—	Etwas gesteigert.
14. " "	—	" "
25. " "	5 mg	Normal.
26. " "	—	Gesteigert.
27. " "	5 mg	
28. " "	—	Sehr stark, fast tetanisch gesteigert.
29. " "	—	Stark gesteigert.
30. " "	—	" "
31. " "	—	—
1. Aug. "	5 mg	Normal.
2. " "	—	Sehr stark gesteigert.
3. " "	—	Schwach gesteigert.
4. " "	10 mg (abends)	Normal.
5. " "	—	Auf schwachen Reiz Tetanus.
6. " "	—	Tot gefunden.

In dem vorstehenden Versuche war zuerst 10 mg gegeben worden, um die Empfindlichkeit dieser Tiere festzustellen. Es kam

nur zu starker Reflexsteigerung. Es trat auch nach lange fortgesetzten Morphindosen keine Gewöhnung ein, eher ist es zu Überempfindlichkeit gekommen.

Auch mehrfaches Überstehen einer sehr schwer vergiftenden Dosis erzeugte keine Gewöhnung. Der nachstehende Versuch, der aus mehreren ebenso verlaufenen hier mitgeteilt wird, zeigt, daß auch bei dieser Art des Vorgehens keine Gewöhnung zu erreichen ist, und läßt deutlich die große Widerstandsfähigkeit dieser Tiere erkennen.

Versuch II.

Temporarie m. 25 mg.

Datum	Dosis	Bemerkungen
19. März	2 mg	Normal.
20. "	4 mg	"
22. "	6 mg	"
24. "	8 mg	Vom 25. März an Tetanus
27. "	10 mg	bis zum 29. März, dann gesteigerte Reflexe bis zum 1. April.
2. April	10 mg	Tetanus vom 3.—6. April. 8. April normal.
9. "	10 mg	Tetanus vom 10—12. April. 14. April normal.
16. "	10 mg	Tetanus vom 17.—19. April. 22. April normal.
24. "	10 mg	Tetanus vom 25.—28. April. 30. April normal.
4. Mai	10 mg	
5. "		Tetanus, verendet.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde versucht, ob man durch sehr oft wiederholte Injektion noch gar nicht oder eben schwache Symptome hervorrufender Dosen Gewöhnung erzielen könne. Es sei nachstehend der anfängliche Verlauf eines Versuches mitgeteilt.

Versuch III.

Rana temporaria m. 41 g.

Datum	Dosis	Bemerkungen
25. März	2 mg	Normal.
26. "		"
27. "	4 mg	Vielleicht etwas Großhirnlähmung, keine gesteigerten Reflexe.
"		
28. "		Keine gesteigerten Reflexe.
29. "	6 mg	" " "
30. "		" " "
31. "	8 mg	" " "
1. April		" " "

Datum	Dosis	Bemerkungen
2. April	8 mg	Keine gesteigerten Reflexe.
3. "		" " "
4. "	8 mg	" " "
5. "		" " "
6. "	8 mg	" " "
7. "		Deutlich gesteigerte Reflexe.
8. "	8 mg	Normal.
9. "		Deutlich gesteigerte Reflexe.
10 u. 11. "		" " "
12. "		Normal.
13. "	8 mg	"
14. "		Gesteigert.
15. "	8 mg	Normal.
16. "		Gesteigert.
17. "		"
18. "	8 mg	Normal.
19—21. "		Gesteigert.
22. "		Normal.
24. "	10 mg	"
27/28. "		Stark gesteigert.
29/30. "		Gesteigert.
1. Mai		Normal.
4. "	10 mg	
5. "		Gesteigert.
6. "		Fast Tetanus.
9. "		Normal.
12. "	10 mg	"
13. 14. 15. "		Stark gesteigert.
18. "	10 mg	Normal.
19. "		Der starken Wärme wegen keine Steigerung der Reflexe.

Im weiteren Verlauf dieses Versuches, dessen Protokoll ich nicht mitteile, weil er dem ersten Teile ganz gleichartig ist, wurden noch 12 mal in größeren Abständen 10 mg gegeben, sodaß dieser Frosch im ganzen 27 Injektionen erhalten hat. Trotzdem trat nach der letzten Injektion von 10 mg ebenso deutliche Steigerung der Reflexe auf wie zuerst. Wir sehen, wie nach öfterer, nahe hintereinander folgender Injektion von 8 mg starke Steigerung der Reflexe eintrat, während die ersten Dosen wirkungslos gewesen waren. Es können demnach mehrfach nicht zu lange hintereinander gegebene Morphingaben beim Frosch cumulierend wirken. Die nachstehenden Versuche zeigen deutlich den Eintritt der Cumulation. Es ist nötig, daß die Dosen dem Gewichte des Tieres entsprechend nicht zu klein gewählt werden, daß sie in nicht zu großen Abständen gegeben werden, und daß, wie später ausgeführt wird, die Temperatur berücksichtigt wird.

Die in den ersten Tagen normalen Frösche können nun wohl in der Nacht ganz vorübergehend Reflexsteigerung gezeigt haben.

Da sie aber rasch vorüberging, wenn sie überhaupt vorhanden w so wird, da später während des Tages die Steigerung oder Tetan eintrat, kein Versuchsfehler eingeführt.

Versuch IV.

Vier mittelgroße Temporarien.

Datum	Dosis	Bemerkungen
6. April	5 mg	
7. "		Ganz normal.
8. "	5 mg	Ganz normal während des ganzen Tages.
9. "		Ein Tier leicht gesteigerte Reflexe.
10. "	5 mg	Früh ganz normal, abends alle gesteigerte Reflexe.
11. "		Stark gesteigerte Reflexe.
12. "		" " "
13. "	5 mg	Früh ganz normal, abends stark gesteigert.
14. "		2 fast Tetanus, 2 stark gesteigert.
15. "		Alle stark gesteigerte Reflexe.

Versuch V.

Kräftige Temporarie 24 g.

Datum	Dosis	Bemerkungen
24. April	2 mg	
26. "	4 mg	Normal.
27. "	5 mg	"
28. "	—	"
29. "	8 mg	"
30. "	—	Nicht beobachtet.
1. Mai	8 mg	
2. "	—	Gar keine gesteigerten Reflexe.
3. "	8 mg	" " " "
4. "	—	Deutlich gesteigerte Reflexe.
5. "	—	Gesteigert.
6. "	8 mg	Normal.
7. "		Tetanus.
8. "		"
9. "		"
10. "		Stark gesteigert.
11. "		Normal.
12. "		"
13. "	8 mg	"
14. "		Stark gesteigert.
15. "	8 mg	Normal.
16. "		Tetanus.
17. "		"
18. "		Normal.
19. "	8 mg	"
20. "		Stark gesteigert.

Datum	Dosis	Bemerkungen
21. Mai		Gesteigert.
22. "		Normal.
23. "		"
24. "	8 mg	"
25. "		Sehr stark gesteigert.
26. "		Stark gesteigert.
27. "		Normal.
28. "	8 mg	
29. "		Fast Tetanus.

Versuch VI.

Temporarie 16 g.

Datum	Dosis	Bemerkungen
26. Juli	8 mg	Abends normal.
27. "	8 mg	Früh normal, abends leicht gesteigert.
28. "	8 mg	Früh schwach gesteigert, abends stark gesteigert.
29. "	8 mg	Früh stark gesteigert. Abends stark gesteigert.
31. "	8 mg	Früh ganz schwach, abends auf starken Reiz Tetanus.
1. Aug.	8 mg	Früh Tetanus, abends auch.

Versuch VII.

Temporarien 13 g und 15 g.

Datum	Dosis	Bemerkungen
8. Juli	5 mg	Ganz normal.
9. "		"
10. "		"
11. "	5 mg	"
12. "		"
13. "	5 mg	"
14. "		"
15. "	5 mg	"
16. "		"
17. "	5 mg	"
18. "		"
19. "	5 mg	Abends gesteigerte Reflexe.
20. "		Zweifelhaft.
21. "	5 mg	Mittags deutlich gesteigert.
22. "		Normal.
23. "	5 mg	Abends gesteigert.
24. "		Leicht gesteigert.
25. "	5 mg	Abends gesteigert.
26. "		Früh gesteigert, abends normal.
27. "	5 mg	Abends gesteigert.

Datum	Dosis	Bemerkungen
28. Juli	5 mg	Früh normal, abends Tetanus.
29. "		Fast Tetanus.
30. "	5 mg	Früh normal, abends gesteigert.
31. "	5 mg	Früh leicht gesteigert, abends Tetanus.

Das Wasser hatte während dieses Versuches eine Temperatur von 19—20° C. Dies erklärt ebenso wie in Versuch VI die, trotz relativ hoher Dosis sich so ungemein langsam einstellende Cumulation.

Es sind also durch die ersten Dosen im Organismus des Frosches irgendwelche Veränderungen gesetzt worden, welche nach außen hin nicht manifest sind, infolge derer aber der Organismus auf Vergiftung mit einer Dosis reagiert, durch die er sonst nicht sichtbar beeinflußt worden wäre.

Es ist nötig, wie schon erwähnt, um Cumulationswirkung zu erzielen, die Dosen nicht zu klein und die Abstände zwischen den einzelnen Injektionen nicht zu groß zu wählen.

Von großer Wichtigkeit für den Eintritt der Cumulation ist ferner die Beachtung der Temperatur. Es zeigte sich, daß, wenn die Temperatur des Wassers, in dem sich die Frösche befanden, 20—26° C betrug, die narkotische Wirkung etwas rascher, die Reflexsteigerung aber, wenn überhaupt, sehr rasch vorübergehend und oft kaum merklich eintrat. Folgende an Warmfröschen angestellte Versuche lassen dies erkennen. Es zeigt sich hierin, daß die an sich durch die Wärme schon geschädigten Tiere sehr leicht der narkotischen Wirkung des Morphins unterliegen, daß aber das Stadium der gesteigerten Reflexerregbarkeit und des Tetanus, wenn es überhaupt eintritt, rasch vorübergeht und nie so lange wie bei gewöhnlichen Fröschen und besonders bei auf Eis gehaltenen Tieren dauert. Durch diese Befunde werden auch die oben mitgeteilten Versuche VI und VII verständlich, wo zwei Temporarien nach langer Vorbehandlung erst gesteigerte Reflexe und dann nur auf starken Reiz eintretenden Tetanus zeigten. Doch sei nochmals betont, daß auch in der Wärme Tetanus eintreten kann.

Versuch VIII.

a) Fünf große Temporarien, die im Brutschrank bei 25° sich befinden, erhalten am 27. Mai 1904 um 10 Uhr vormittags 0,01 g Morph. hydrochloric.; um 11 Uhr sind zwei tot, die andern scheinbar normal, um 3 Uhr ist noch einer tot, die zwei letzten scheinbar normal, ebenso

auch am folgenden Tage, ohne jede Steigerung der Reflexe. Am 1. Juni werden die Tiere auf Eis gesetzt, am 3. Juni erhalten sie je 0,01 g Morphin, am Abend sind sie normal. Am nächsten Morgen haben beide auf Reiz Tetanus, ebenso am 5. Juni. Am 6. Juni stark gesteigerte Reflexe. 7. Juni normal. 8. Juni in den Brutschrank. 9. Juni je 0,01 g Morphin in der Wärme. Es tritt bei einem Frosche minimale Steigerung der Reflexe ein, am nächsten Morgen keine Steigerung der Reflexe, doch gehen die Tiere dann bald ein (10. und 12. Juni).

b) Fünf große Temporarien, die seit 26. Mai abends bei 25° gehalten waren, erhalten am 27. Mai um 10 Uhr 0,02 g Morphin, um 11 Uhr hat einer leichten Tetanus, die andern allgemeine zentrale Lähmung; 1/2 11 Uhr einer verendet, einer Tetanus, die andern gelähmt. 1/2 5 Uhr sind alle tot bis auf einen Frosch, der am Leben bleibt und im Laufe der nächsten Tage keine Steigerung der Reflexe zeigt.

Im Laufe meiner Untersuchungen stieß ich zufällig auf eine Versuchsanordnung, durch welche es möglich war, cumulative und überhaupt toxische Wirkungen mit ungemein kleinen Dosen sicher zu erzielen, und dies unabhängig von der Temperatur. Um die Tiere zu Hause beobachten zu können, waren sie in Holzkästchen aus weichem, unpoliertem Holze nach Hause genommen worden. Es zeigte sich nun, daß diese Tiere ungemein viel stärker auf Morphin reagierten, als gewöhnliche Wasserfrösche, und deshalb wurden die nachstehenden Versuche gemacht. Die Tiere nahmen in diesen Kästchen erheblich ab und fühlten sich bald sehr trocken an. Um Dauerversuche zu ermöglichen, wurden die Tiere morgens 1—2 Minuten in Wasser gesetzt.

Versuch IX.

Nr. I.

Datum	Gewicht	Dosis	Bemerkungen
26. Juli	34 g	—	In den Kasten gesetzt.
28. »	29 g	5 mg	1/2 11 Uhr.
29. »	—	—	Morgens fast Tetanus, abends auf Reiz Tetanus.
30. »	27 g	—	Auf schwachen Reiz Tetanus.
31. »	—	—	Auf Reiz fast Tetanus.
1. Aug.		—	Reflexe gesteigert.

Nr. II.

26. Juli	24 g	—	In den Kasten gesetzt.
28. »	18 g	5 mg	
29. »	—	—	Auf Reiz stärkster Tetanus.
30. »			Tot gefunden.

Nr. III.

Datum	Gewicht	Dosis	Bemerkungen
26. Juli	22 g	—	In den Kasten gesetzt.
28. "	18 g	5 mg	
29. "	—	—	Gesteigerte Reflexe.
30. "			Normal

Nr. IV.

26. "	22 g		In den Kasten gesetzt.
28. "	17 g	3 mg	
29. "			Auf Reiz Tetanus.
30. "			Tot gefunden.

Es rufen also bei diesen Tieren einmalige Dosen Morphinvergiftung hervor, die bei feucht gehaltenen Tieren, einmal gegeben, nie wirksam sind. Versuch III und IV zeigen die ungemein verschiedene Resistenz der Tiere gegenüber der Morphinvergiftung. Es gelingt nun durch diese „Austrocknung" der Frösche sehr leicht, bei mehrfacher Morphingabe Cumulation zu erzielen.

Versuch X.

Nr. 1.

Datum	Gewicht	Dosis	Bemerkungen
16. Juli	24 g		In den Kasten gesetzt.
18. "	20 g	1 mg	Das Tier war lebhaft und ganz normal
19. "		1 mg	bis zum 22. Juli. Am Abend des
20. "		1 mg	22. Juli trat heftiger Tetanus auf.
21. "		1 mg	
22. "		1 mg	

Nr. II.

26. Juli	31 g	—	In den Kasten gesetzt.
27. "	—	—	Normal.
26. "	26 g	2 mg	Normal.
29. "		—	Normal.
30. "	25 g	2 mg	Normal.
31. "	—	—	Leicht gesteigerte Reflexe.
1. Aug.		2 mg	Normal.
2. "			Auf geringen Reiz Tetanus.
3. "			" " " "

Nr. III.

26. Juli	31 g	—	
27. "	—	—	
28. "	28 g	2 mg	
30. "	26 g	2 mg	
31. "	—	—	Leicht gesteigerte Reflexe.
1. Aug.	—	2 mg	Normal.
2. "		—	Gesteigerte Reflexe.
3. "		2 mg	Normal, nachmittags gesteigert.
4. "			Früh stärkster Tetanus, nachmittags verendet.

Die Resultate der vorstehenden Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1) Es ist bisher nicht gelungen, bei Rana temporaria Gewöhnung an Morphin zu erzeugen.

2) Bei öfters wiederholter Injektion kann es zu Cumulation der tetanisierenden Morphinwirkung kommen.

3) Warmfrösche sind empfindlicher als Kaltfrösche gegenüber der narkotischen Wirkung, viel resistenter aber als diese, und besonders als Eisfrösche, gegenüber der tetanisierenden Wirkung. Es kommt deshalb bei Warmfröschen nur schwer zu cumulativer Morphinwirkung.

4) Trockenfrösche sind dem Morphin gegenüber etwa dreimal empfindlicher, als normale Tiere. Es kommt bei ihnen deshalb sehr leicht zu Cumulation. Die Temperatur der umgebenden Luft hat auf diese Tiere keinen Einfluß.

Über Cumulationsversuche mit anderen Giften und Einwirkung von Giften auf Trockenfrösche soll später eingehend berichtet werden.

Es sei mir auch an dieser Stelle getattet, Herrn Professor Gottlieb für die Erlaubnis, meine in Meran begonnenen Versuche in seinem Laboratorium fortzusetzen, meinen besten Dank auszusprechen.

August 1904.

XIX.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. Quincke).

Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal bei Hunden und Katzen [1].

Von

Hubert Sattler.

Die bisherigen makro- und mikrochemischen Untersuchungen über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal sind meist an Pflanzenfressern angestellt worden. Die diesbezüglichen Befunde von Macallum [2]) Hall [3]), Hochhaus und Quincke [4]), Gaule [5]), Hofmann [6]), Abderhalden [7]) und Cloetta [8]) bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen stimmen ziemlich überein. Die Autoren fanden das in Resorption befindliche Fe nach der $(NH_4)_2S$ oder Berliner Blaureaktion in Form feiner Körnchen in dem, dem Darmlumen zugewendeten Teil der Epithelien und in gröberen Körnchen im Zottenstroma des Duodenums. Swirski [9]) und Tartakowsky [10]) halten die diffuse Reaktion des Epithels auch für ein Bild der Resorption. Swirski nimmt daher an, daß beim Meerschweinchen auch der ganze Dünndarm und das Coecum, Tartakowsky, daß beim Kaninchen der ganze Magendarmkanal an der Resorption des Eisens

1) Eine ausführliche Darstellung findet sich unter gleichem Titel in meiner Dissertation. Kiel 1904.

2) Macallum, The Journal of Physiology. 1894. Vol. XVI. p. 268.

3) Hall, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abt. 1896. S. 49.

4) Hochhaus u. Quincke, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. 1896. S. 159.

5) Gaule, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 19. S. 269.

6) Hofmann, Arch. f. path. Anat. Bd. CLI. 1898. S. 488.

7) Abderhalden, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIX. 1900. S. 363.

8) Cloetta, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. XLIV. 1900. S. 363.

9) Swirski, Arch. f. d. gesamte Physiol. Bd. LXXIV. 1899. S. 466.

10) Tartakowsky, Arch. f. d. gesamte Physiol. Bd. C. 1903. S. 586.

beteiligt ist. Die Fe-Ausscheidung geht nach den meisten Autoren im Dickdarm vor sich, vielleicht unter Mitwirkung der dort zahlreichen eisenhaltigen Leukocyten. Macallum hält (beim Meerschweinchen) die Ausscheidung durch die Lieberkühnschen Drüsen des Dünn- und Dickdarms für wahrscheinlich, Tartakowsky glaubt, daß sie (beim Kaninchen) in einer durch unsere Reagentien nicht nachweisbaren Verbindung vor sich geht.

Im Gegensatz zu diesen erfolgreichen an Pflanzenfressern gemachten Untersuchungen waren die Befunde von Samoiloff[1]) Hochhaus und Quincke an Hunden nach innerlicher Fe-Darreichung negativ. Einen zweifelhaften Erfolg nach Fe-Injektionen hatte Mayer[2]), Stender[3]), Samoiloff und Lipski[4]) an Hunden und Katzen. Abderhalden dagegen hatte bei diesen Tieren nach innerlicher Darreichung einen ähnlichen Befund wie bei Pflanzenfressern, so daß er das Ergebnis seiner Untersuchungen für alle seine Versuchstiere gemeinsam beschreibt. Tartakowsky hatte bei einem Hund positive makrochemische Reaktion (Magen abschnittsweise stärker als Duodenum). Hári[5]) fand gleichfalls nach innerlicher Darreichung an verschiedenen Stellen des Magens und Duodenums diffuse Reaktion des Epithels. An Zupfpräparaten der Duodenalzotten sah er in der Aufsicht Fe-Körnchen bei der $(NH_4)_2S$-Reaktion.

Zur Aufklärung dieser einander widersprechenden Angaben der einzelnen Autoren forderte Herr Geheimrat Quincke mich auf, die Eisenresorption und Ausscheidung bei Hunden und Katzen zu untersuchen.

Eigene Versuche.

Im ganzen kamen 24 junge Katzen und 7 Hunde zur Verwendung. In der *ersten Versuchsreihe* wurden 3—5 Wochen alte Katzen und 2–12 Monate alte Hunde 8 Tage hindurch mit folgenden Fe-Präparaten gefüttert, die ihnen in Milch durch einen in den Magen eingeführten Schlauch beigebracht wurden.

1. Liquor ferri sesquichlorati in Tagesdosen entsprechend 5 u. 10 mg Fe
2. Carniferrin (Siegfried) . . . . . 30 mg Fe
3. Haematineiweiß (Plönnis) . . . . . 4 mg Fe
4. Haematinalbumin (Finsen) . . . . . 4 mg Fe

1) Samoiloff, Kobert, Arbeiten d. pharm. Inst. Dorpat. Bd. IX. 1893. S. 1.
2) Mayer, De ratione qua ferrum mutetur in corpore. Diss. Dorpat. 1850.
3) Stender, Kobert, Arbeiten d. pharm. Inst. Dorpat. Bd. VII. 1891. S. 100.
4) Lipski, Kobert, Arbeiten d. pharm. Inst. Dorpat. Bd. IX. 1893. S. 62.
5) Hari, Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. IV. 1898. S. 160.

Von jedem Wurf wurden 1—2 Tiere zum Vergleichen der Befunde völlig „eisenfrei" bei Milchkost gehalten. Tötung: 18 bis 24 Stunden nach der letzten Fe Dosis.

Dickdarmkot der „eisenfreien" Tiere braun; der der Eisentiere schwarzbraun, gibt Fe-Reaktion.

Makroskopische Reaktion in NH_4-S Alkohol: Bei den eisenfreien Tieren meist negativ; bei den Eisentieren Magen, Duodenum, oberstes Jejunum, Peyersche Plaques, und besonders deutlich Coecum bis Rectum hellgrün.

Mikroskopische Reaktion meist an in Alkohol gehärteten Celloidinschnitten: „Eisenfreie Tiere" negativ. „Eisentiere": Epithelien eisenfrei. Im Bindegewebe der Duodenalzotten, des Dickdarms, in den Peyerschen Plaques und Mesenterialdrüsen einige wenige Male Fe-Körnchen, wie es schien, in Leukocyten. Leber: Eisenkörnchen im portalen Teil der Läppchen, in den Zellen und Capillaren. Milz: Fe-Körnchen in der Pulpa. Pankreas und Niere: eisenfrei.

In der *zweiten Versuchsreihe* wurden junge Katzen 2, 4 und 8 Stunden nach einer einzigen Carniferrindosis von 0,3 g (= 90 mg Fe) getötet. Eine weitere Katze erhält nach zweitägiger Carniferrinfütterung (im ganzen 1,6 g Carniferrin) eine Stunde vor dem Tode 10 Tropfen Liquor ferri sesquichlorati in Milch. Jedesmal wurde etwas Zinnober mitgegeben; dadurch erwies es sich, daß nach einer Stunde die Fe-Dosis bis in den Dickdarm vorgedrungen war. Der Magen enthielt bei allen, außer bei der nach 8 Stunden getöteten Katze, Fe-haltigen Inhalt. Vor dem Versuch waren die Tiere 8 Tage eisenfrei gehalten worden und hatten einige Stunden gehungert.

Der Befund bei der makroskopischen Reaktion unterscheidet sich nur dadurch von dem der ersten Versuchsreihe, daß das untere Ileum auch Reaktion zeigt, und sich die Peyerschen Haufen hell von der grünen Darmschleimhaut abheben.

Die mikroskopische Reaktion wird angestellt:

1. an Gefrierschnitten (vorher meist in physiologischer NaCl-Lösung + 4 proz. Formalin gehärtet),

2. an Schnitten in $(NH_4)_2S$-Alkohol gehärteter und zwischen Holundermark eingeklemmter Stücke,

3. an Celloidinschnitten,

4. an nach Tartakowskys (l.c.) Angaben [1]) behandelten Objekten.

1) Vor der Einbettung wird das leicht zersetzliche FeS der in $(NH_4)_2S$-Alkohol gehärteten Objekte durch Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure in das haltbare Berliner Blau überführt.

Im Darmkanal der eisenfrei gehaltenen Katzen ist auch mikrochemisch Fe nicht nachweisbar. Im Magen, Duodenum und Dünndarm ist an Celloidinschnitten bei den nach 2—8 Stunden getöteten „Eisenkatzen" kein Befund. Bei den anderen Methoden scheint eine diffuse Reaktion im Duodenalepithel vorhanden zu sein. Deutlich ist dieselbe im ganzen Magendarmkanal der eine Stunde nach der Liquor ferri-Dosis getöteten Katze. Fe-Körnchen sind auch bei Immersionen nicht zu erkennen. Stellenweise geht die diffuse Reaktion auch auf das Zottenstroma über. Im Dickdarm findet sich bei der nach 8, nach 4 Stunden sowie bei der 1 Stunde nach der Liquor ferri-, resp. 3 Stunden nach der letzten Carniferrindosis getöteten Katze tief in den Krypten intensiv reagierender Inhalt, von dem stellenweise grüne Streifen zwischen die Epithelzellen (Becherzellen) sich erstrecken. Eine diffuse Reaktion des äußersten Sechstels der Mucosa ist besonders bei den 1 und 2 Stunden nach der Fe-Dosis getöteten Katzen vorhanden.

Stellen, die bei der Liquor ferri-Katze mit Fe-haltigem Magen- und Darminhalt in Berührung gekommen sind, wie z. B. die Serosaseite besonders des Magens und Duodenums, das Mesenterium, die Nierenkapsel zeigen eine diffuse Reaktion des Gewebes, die nur durch Imbibition sich erklären läßt. Bemerkenswert ist auch, daß die diffuse Reaktion nur in der Schleimhaut mit Fe-Kot gefüllter Darmteile auftritt.

Um zu erkennen, wie weit die diffuse Reaktion im Darmepithel durch Imbibition verursacht werden kann, wurden in einem weiteren Versuch 2 mit Ferrum hydricum 3 Tage (im ganzen = 180 mg Fe) gefütterte Katzen 1 und 9 Stunden nach der letzten Dosis getötet. Der Magen- und Darminhalt der ersten Katze wurde auf die Magen-, Duodenum- und Dickdarmschleimhaut einer „eisenfreien" Katze für eine $^3/_4$ Stunde gebracht. Außerdem wurden Darmstücke der eisenfreien Katze in Eisenchloridlösung 1:1000, 1:100 und 1:50 gelegt.

Ich erwähne nur das mikrochemische Ergebnis: In der Darmschleimhaut der beiden ersten Katzen ist außer einer stellenweisen diffusen Reaktion im Dickdarm nirgends Fe nachzuweisen. Wäre es möglich gewesen, eine diffuse Reaktion in einem leeren Darmteil zu finden, so wäre bei Verhütung einer nachträglichen Berührung mit Fe erwiesen, daß dieselbe nicht immer durch Imbibition bedingt sein muß. Die mit eisenhaltigem Magen- und Darminhalt und Liquor ferri Lösung 1:1000 behandelten Magen- und Darmstücke der eisenfreien Katze zeigen mikroskopisch nur Fe-Auflagerungen.

Dagegen Concentrationen des Fe_2Cl_6 1:50 und 1:100 verursachen eine diffuse Imbibition des Gewebes.

Eine *dritte Versuchsreihe* wurde mit subkutanen Injektionen von Ferrum hydricum und Ferrum oxydatum in großen Dosen an zwei Katzen und einem Hund angestellt; die Tiere wurden im übrigen „eisenfrei" gehalten (Milchkost). Tötung nach 3, 8 und 18 Tagen.

Makroskopisch: Reaktion der Peyerschen Haufen, des Coecum, Colon und Rectum; beim Hund ziemlich starke des Magens. Starke Reaktion geben: Leber, Milz, Knochenmark, Mesenterialdrüsen; weniger starke: Niere (Marksubstanz mehr als Rindensubstanz).

Mikroskopisch ist im Magendarmkanal außer einigen fraglichen Fe-Körnchen in der Submucosa nirgends Eisen nachweisbar. Die Leber zeigt bei den Katzen im portalen Teil, beim Hund gleichmäßig über die Läppchen verteilt Fe in den Capillaren. Eisenkörnchen finden sich reichlich in den Mesenterialdrüsen, in der Milzpulpa, beim Hund an umschriebenen Stellen interstitiell in der Marksubstanz der Niere; die Rindensubstanz zeigt noch feinere Körnchen im Zwischengewebe und diffuse Reaktion der gewundenen Kanälchen. Die Knochenmarkzellen sind diffus dunkelgrün.

Nähere Angaben über die bezüglich der Methodik gemachten Erfahrungen sind in meiner anfangs erwähnten Dissertation gemacht.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach den meist negativen Befunden der ersten Versuchsreihe wäre man geneigt, bei Hunden und Katzen die Resorption des Eisens in einer für unsere Reagentien nicht nachweisbaren Form anzunehmen. Doch ist man dazu noch nicht berechtigt; denn man muß berücksichtigen, daß die Tiere erst 18 bis 24 Stunden nach der letzten Fe-Dosis getötet wurden, daß durch Härten und Einbetten die Reaktion geschädigt sein konnte, und daß die verabreichten Eisenmengen relativ geringe waren. Eine Resorption der eingeführten anorganischen wie organischen Eisenpräparate ist jedoch beim Vergleich der Befunde an den „Eisentieren" und den „eisenfreien" als bewiesen anzunehmen.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurden die erwähnten drei Umstände, die das Ergebnis vielleicht beeinflussen konnten, berücksichtigt.

Den Fe-Befund in der Lichtung der Lieberkühnschen Drüsen möchte ich nicht als eingedrungenen Fe-haltigen Darminhalt, auch nicht wie Swirski (l.c.), als einen Resorptionsvorgang deuten, sondern

ich halte denselben wie Macallum (l. c.) für ausgeschiedenes Fe, das bei den vorher eisenfrei gehaltenen Tieren nach einem Aufenthalt im Körper von 3 bis 8 Stunden die Epithelien in einer nicht mit unseren Reagentien nachweisbaren Form durchwandert und in der Drüsenlichtung wieder reaktionsfähig geworden ist.

Darmteile, an denen eine Reaktion makroskopisch, aber nicht mikroskopisch nachzuweisen ist, haben vermutlich eine sehr schwache diffuse Reaktion. Dies geht aus der Beobachtung hervor, daß bisweilen nur bei schwächster, nicht aber bei starker Vergrößerung eine diffuse Grünfärbung sichtbar ist.

Die insbesondere bei dem mit Fe-Injektionen behandelten Hund makroskopisch beobachtete starke Eisenreaktion der Magenschleimhaut und geringe gleichmäßige Reaktion des Mageninhaltes trotz eisenfreier Kost ist wohl als Fe-Ausscheidung zu deuten. Dem entspricht auch die Angabe von Ch. Dhéré[1]), der fand, daß der normale Magensaft des Hundes in 1 l 0,3 bis 0,5 mg Fe enthält.

Bei Hunden und Katzen, denen (mit Ausschluß der pflanzensauren Salze) verschiedene der gebräuchlichen Eisenpräparate innerlich und subkutan beigebracht wurden, zeigt die Schleimhaut des Magendarmkanals andere Befunde als bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen. Während bei diesen die Duodenalepithelien nach Eisenfütterung auf $(NH_4)_2S$ feinste Fe-Körnchen aufweisen, und auch im Zottenstroma und in den Mesenterialdrüsen auf Fe reagierende Rundzellen sich finden, zeigen bei Hunden und Katzen die Duodenalepithelien niemals und die Lymphbahnen nur manchmal und in beschränktem Maße derartige Eisenreaktionen. Daß die bisweilen gefundene diffuse Fe-Reaktion auf postmortaler Imbibition beruhen kann, ist sicher; daß dieselbe ebenso wie die in verschiedenen Teilen des Magendarmkanals gefundene makroskopische Reaktion eine Resorption anzeigt, muß als möglich zugegeben werden, kann aber als beweisend nicht gelten.

Wenn man mit Recht die Befunde im Duodenum und obersten Jejunum bei den genannten Tieren auf Resorption des Eisens bezieht, ist es kaum anzunehmen, daß bei Hunden und Katzen an dieser Stelle keine Resorption stattfindet. Es ist dagegen sehr wahrscheinlich, daß sich das Eisen auf dem Resorptionswege größtenteils in einer Verbindung findet, die auf Schwefelammonium nicht reagiert. Man muß annehmen, daß eine solche Verbindung auch bei

1) Nach Hermanns Jahresbericht für 1900. Bd. IX. Ch. Dhéré, Compt. rend. d. la société de biologie. 1900. S. 597—599 und Arch. de physiologie et path. génér. 1900. S. 519—524.

Pflanzenfressern sich zeitweise bildet, z. B. im basalen Teil der Epithelien, weil an dieser Stelle nur selten mikroskopisch Fe-Körnchen nachweisbar sind. Dagegen kommt das Fe in Leukocyten ebenso wie in Leber, Milz, Knochenmark, Niere in reaktionsfähiger Verbindung vor.

Auch für den Dickdarm kommt man bei dem häufigen Fehlen jeglicher Eisenreaktion in der Schleimhaut ohne die Annahme derartiger Verbindungen nicht aus, da auch hier nach der Analogie die Fe-Ausscheidung sehr viel Wahrscheinlichkeit hat. Daß in den Darmkanal des Hundes Eisen ausgeschieden wird, wurde ja von Gottlieb[1]) und Anderen auf chemisch analytischem Wege gezeigt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Quincke, möchte ich auch an dieser Stelle für die zu dieser Arbeit mir gegebene Anregung und die vielfache Unterstützung im Laufe derselben meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

1) Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV. 1891. S. 371.

XX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Zur Kreislaufswirkung des Camphers.[1]

Von

Dr. E. Seligmann.

(Mit 5 Abbildungen.)

Die Anwendung des Camphers bei Kreislaufschwäche stützt sich f tausendfältige klinische Erfahrungen. Daß der Puls sich nach ımpher bessert, wird auch von kritischen Ärzten als feststehend trachtet. Die therapeutische Wirkung des Camphers auf den reislauf wird dabei bekanntlich zum Teil auf eine günstige Beıflussung der vasomotorischen Centren zurückgeführt, aber auch s die Folge einer Verstärkung der Herztätigkeit durch das Mittel ıgesehen. Die experimentelle Begründung dieser Wirkungen des r den Kreislauf am häufigsten angewandten Excitans darf aber ineswegs als abgeschlossen gelten. Ja eine neuerdings erschienene hr gründliche Untersuchung der Campherwirkung am Säugetier[2] ellt sogar jede direkte günstige Einwirkung des Mittels auf die erztätigkeit in Abrede und zeigt gleichzeitig, daß eine Erregung r Gefäßnervencentren durch nicht krampfmachende Gaben nur in hr inkonstanter Weise beobachtet werden kann. Von der Beeinıssung des Großhirns sowie des Atmungscentrums wissen wir jedoch, ıß sie sicher durch nicht krampfmachende Gaben von Campher zu reichen sind.

Versuche über die gefäßverengernde Wirkung des Camphers.

Wiedemann[3] zeigte bekanntlich, daß nach größeren Campheriben eine die Krämpfe begleitende Blutdrucksteigerung eintritt. lche periodische Blutdruckerhöhungen sah er aber auch eintreten,

1) Die ausführlichen Protokolle zu den hier angeführten Versuchen finn sich in der Inaug.-Dissertation des Verfassers: „Über den Einfluß des mphers auf das Warmblüterherz". Heidelberg 1904. Druck von H. S. Herınn (Berlin).

2) H. Winterberg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XCIV. S. 455. 1903.

3) Wiedemann, Dieses Archiv. Bd. VI. S. 216. 1877.

wenn die Tiere vorher curarisiert waren, und schlos daraus auf eine von den Krämpfen der Skelettmuskulatur unabhängige anfallsweise Erregung der vasomotorischen Centren. Auch Winterberg beobachtete beim Versuch am curarisierten Tiere diese der allmählich sinkenden Blutdruckcurve aufgesetzte Steigerung; sie zeigt einen raschen Anstieg, dann sinkt der Blutdruck wieder langsam zum Ausgangswerte herab. Winterberg sah diese charakteristische Blutdruckveränderung aber niemals ohne gleichzeitige motorische Reizerscheinungen, welche die Curarisierung der Tiere unterbrachen; immer waren Zuckungen einzelner Muskelgruppen, merkliches Erzittern der Tiere oder andere Bewegungserscheinungen kurz vor oder während der Blutdrucksteigerung wahrzunehmen. Er sieht deshalb in den nach Campher eintretenden Blutdrucksteigerungen reflektorische Wirkungen auf das Gefäßnervencentrum, hervorgerufen durch die sensiblen Reize, die von jenen Muskelzuckungen abhängig sind.

Meine eigenen Versuche stimmen mit den Beobachtungen von Winterberg überein. Ich erhielt bei stomachaler Einverleibung von etwa 2 g Campher an curarisierten Kaninchen und Katzen meist kontinuierliche Abnahme des Blutdrucks, und nur dann beträchtliche Blutdrucksteigerung, wenn sich auch gleichzeitig leichte Zuckungen des Versuchstieres einstellten. Wenn sich diese Zuckungen auch erst auf der Höhe der allmählich ansteigenden Blutdruckkurve zeigten und wenn sie auch sehr gering waren, so ist doch eine Wirkung auf den Blutdruck nicht auszuschließen. Dabei war die Curarisierung eine genügende, da nach Unterbrechung der künstlichen Respiration am Ende des Versuchs spontane Atembewegungen nicht eintraten; die Curarisierung wurde also nur an periodischen, wahrscheinlich den Krämpfen entsprechenden Zeitpunkten infolge der Erregung gewisser Centren durch Campher unterbrochen. Aber auch abgesehen von dieser Begleiterscheinung war der Eintritt der Blutdruckerhöhung an curarisierten Tieren, deren Atmungscentrum auf Erstickungsreiz immer noch gut reagierte, recht inkonstant. Es erscheint uns um so weniger erlaubt, daraus auf eine von den Krämpfen unabhängige blutdrucksteigernde Wirkung des Camphers zu schließen, als sich auch an curarisierten Tieren, die keinen Campher erhalten hatten, ähnliche anscheinend spontan in unregelmäßigen Intervallen auftretende Drucksteigerungen beobachten lassen. Für die Curarewirkung am Kaninchen sind dieselben seit langer Zeit durch Tillie[1]) bekannt. Auch an Katzen finden sie sich nach

1) Tillie, Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 1. 1890.

meinen Beobachtungen wenigstens nach der angewandten Curaresorte (Curarin Schuchardt), ohne daß dabei sichtbare Bewegungen des Tieres auftreten müssen.

Als weitere Beweise, daß der Campher auch ohne Krämpfe den Blutdruck zu steigern vermag, gelten die Versuche von Maki[1]) und Alexander-Lewin[2]) an tief chloralisierten Tieren. Winterberg greift auch die Beweiskraft dieser Versuche an. Denn seine eigenen Beobachtungen ergaben als konstante Erscheinung Blutdrucksenkung nach Campher, und nur in einigen wenigen Fällen ging dieser Senkung eine anfängliche, rasch vorübergehende Steigerung voran. Die Blutdrucksenkung ist, wie die Messung des Venenblutstroms in Versuchen Winterbergs zeigt, die Folge einer peripher ausgelösten Gefäßerweiterung in bestimmten Arterienbezirken. Es wäre nun leicht möglich, daß diese Gefäßerweiterung eine central oder vom Herzen ausgelöste Blutdrucksteigerung verdeckte.

Meine eigenen Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, die durchschnittlich 1/2 Stunde vor dem Beginn der Blutdruckmessung 0,8 g Chloralhydrat pro Kilo per os erhalten; der Blutdruck wurde durch solche Gaben stark herabgesetzt und nun 0,01—0,02 Campher in alkoholisch-wässriger Lösung in die Vena jugularis eingebracht (Camphor. tritae 1,0, Alkohol abs. 40,0, Aqua. dest. ad 100,0). Die gleiche Alkoholgabe allein war bei vorsichtiger Injektion ohne Wirkung auf den Blutdruck. Wir haben davon abgesehen, vor der Campherinjektion den Blutdruck noch weiter durch intravenöse Einführung von Chloralhydrat herabzudrücken, wie Alexander-Lewin dies getan hat, weil uns Kontrollversuche zeigten, daß ein manchmal unerwartet rasches Wiederansteigen des Druckes bald nach intravenöser Chloralgabe bei dieser Anordnung zu Täuschungen Anlaß geben kann.

Auch bei den Chloralversuchen waren die Resultate keineswegs konstant. Während in einzelnen Fällen eine deutliche Veränderung überhaupt nicht auftrat, zeigten andere uns die von Winterberg beschriebene Blutdrucksenkung; in anderen Fällen folgte der Senkung eine Steigerung des Druckes nach, und in wieder anderen Fällen trat von vornherein eine Steigerung ein. Die Blutdruckerhöhung erreichte dabei ähnliche Werte, wie in den Versuchen von Maki und Alexander-Lewin. Aber die Beweiskraft dieser Minderzahl positiver Resultate wird dadurch wesentlich erschüttert,

1) Maki, Inaug.-Dissertation. Straßburg 1884.
2) Alexander-Lewin, Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 226. 1890.

daß sich in Kontrollversuchen zeigte, daß auch ohne Anwendung von Campher ähnliche wellenförmige Blutdruckschwankungen bei Tieren vorkommen, deren Blutdruck in gleicher Weise durch Chloralhydratgaben herabgedrückt war. Da in meinen Versuchen meist auch die Erregbarkeit der Gefäßnervencentren dem Erstickungsreiz gegenüber nach Campher nicht wiederkehrte, so müssen wir mit Winterberg schließen, daß eine erregende Wirkung des Camphers auf das vasomotorische Centrum auch mit dieser Versuchsmethode sich nicht sicher nachweisen läßt. Die wenigen Beobachtungen, die für eine Beeinflussung des Vasomotorencentrums durch nicht krampfmachende Gaben sprechen, lassen sie höchstens als eine sehr geringe und flüchtige erscheinen.

Da aber positiven Befunden immer der höhere Wert beizumessen ist, so möchten wir mit Rücksicht auf die Befunde von Maki[1]), Alexander-Lewin[2]) und Paeßler[3]) aus dem Ausbleiben eindeutiger Blutdrucksteigerung unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen doch noch nicht den Schluß ziehen, daß der Campher als Vasomotorenmittel immer unwirksam ist. Der abweichende Ausfall in unsern und Winterbergs Versuchen am curarisierten Tiere kann auf das angewandte Curarepräparat zu beziehen sein; bei den negativen Ergebnissen an chloralisierten Tieren darf nicht vergessen werden, daß es sich um Herstellung pathologischer Verhältnisse handelt, die von Fall zu Fall etwas verschieden sind. Andrerseits muß aber betont werden, daß das Vorkommen spontaner, von Campher unabhängiger Blutdruckschwankungen in der Curarewirkung, sowie die Beobachtung, daß sich der Blutdruck im Anschluß an tiefe Chloralisierung unerwartet rasch wieder heben kann, den älteren Versuchen viel von ihrer Beweiskraft raubt. So lange demnach nicht einwandsfreiere Resultate vorliegen als bisher, müssen wir mit Winterberg die Vasomotorenwirkung nicht krampfmachender Camphergaben für unbewiesen halten.

Wie Alexander-Lewin beobachteten auch wir in einigen Fällen nach intravenöser Camphergabe an chloralisierten Tieren eine auffallende Vergrößerung der pulsatorischen Blutdruckschwankungen, die mit einer gleichzeitigen Verlangsamung der Herzschläge Hand in Hand ging. Die Vergrößerung und Verlangsamung der Pulse trat bei gleichbleibendem Blutdruck ein und spricht für die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung des Herzens durch Campher.

1) a. a. O.

2) a. a. O.

3) Päßler, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. LXIV. S. 736.

Versuche am überlebenden Warmblüterherzen.

Zur Ausführung kamen die Versuche in der Langendorffschen Anordnung, die fast frei von außenliegenden Fehlerquellen sich gestaltet, wenn man zwei Bedingungen erfüllt. Erstens muß die Temperatur des zugeführten Blutes sowie des Herzens möglichst konstant erhalten werden, sodaß Temperaturschwankungen als Ursache von Änderungen der Kontraktionsgrösse ausgeschlossen sind. Zweitens muß der Druck, unter dem Normalblut und Giftblut einfließen, und zu dessen Herstellung wir eine Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil benutzten, konstant und gleichzeitig regulierbar sein. Diesen Bedingungen wurde in unseren Versuchen durch die von Gottlieb und Magnus[1]) geschilderte Anordnung genügt.

Auf diese Weise sind die Fehlerquellen, die Temperatur- und Druckschwankungen bedingen können, mit Sicherheit ausgeschlossen. In der Tat erhält man auch von ungeschädigten Herzen sehr schöne lange Normalperioden.

Auch Winterberg hat schon eine Versuchsreihe am isolierten, nach Langendorff durchbluteten Herzen angestellt. Er wandte entweder die Injektion von mit Campher gesättigtem Blute in die Durchblutungskanüle an oder er speiste das Herz abwechselnd mit unvergifteter Blutmischung und mit einer solchen, der Campherblut in bestimmtem Prozentsatz zugesetzt war. Winterberg fand, daß kleine Camphermengen das Herz unbeeinflußt lassen und daß große Dosen eine Schädigung des Herzens, Verkleinerung der Pulshöhen und Verlangsamung, hervorrufen.

Winterberg selbst legt sich bei der Deutung seiner Ergebnisse große Reserve auf, weil die von ihm angewandte Methodik spontane Veränderungen der Herztätigkeit nicht völlig ausschloß. Seine Versuchsanordnung machte zeitweise Stromunterbrechung notwendig und ließ geringfügige Schwankungen des Durchblutungsdruckes zu, durch die, wie Winterberg selbst sagt, kaum berechenbare Veränderungen der Herztätigkeit eintreten; bei direkter Injektion von Campherblut in die Kanüle war überdies der mechanische Effekt der Injektion störend. Diese Unsicherheiten in der Beurteilung der Ergebnisse fallen weg, wenn man jede Änderung des Durchblutungsdruckes und der Temperatur nach dem vom Gottlieb und Magnus geschilderten Verfahren ausschließt und jede Unterbrechung des Blutstroms durch Umfüllen des Reservoirs usw. vermeidet.

Es schien deshalb nicht aussichtslos, die Versuche am Langen-

1) Gottlieb und Magnus, Dieses Archiv. Bd. LI. S. 30. 1903.

dorffschen Herzpräparate unter den Bedingungen absolut konstanter oder allmählich abnehmender Herzarbeit zu wiederholen, wie sie bei der geschilderten Methodik erreicht werden.

Die Durchblutungsgröße des Herzens bleibt unter konstantem Durchblutungsdruck in vielen Versuchen während der ganzen Versuchsdauer gleich; in anderen Fällen aber nimmt der Durchfluß infolge einer allmählichen Verengerung der Coronargefäße langsam ab. Dementsprechend bleibt auch die Pulshöhe der vom Herzen aufgeschriebenen Kontraktionen während der Normalperiode entweder unverändert oder sie nimmt mit der verringerten Durchblutung des Präparates ganz langsam ab. Eine spontane Zunahme der Herzleistung ist, wie aus den ausgedehnten Erfahrungen des Instituts hervorgeht, unter diesen Bedingungen völlig ausgeschlossen; hingegen kann durch die allmähliche Abnahme des Durchflusses eine geringe Verbesserung der Herzleistung verdeckt werden, die nach Campher bei einer gleichbleibenden Durchblutung etwa hätte hervortreten können. Wir müssen dies besonders betonen, weil unser Verfahren, nur an Herzen mit völlig gleichbleibender oder langsam abnehmender Durchblutung zu arbeiten, den wenigen positiven Ergebnissen, die wir erlangten, erst Beweiskraft verleiht.

Im übrigen wurde in unsern Versuchen wie folgt verfahren: Die Katze (nur Katzen wurden zu diesen Versuchen benutzt) wurde unter einer Glasglocke mit Äther narkotisiert, aufgebunden und möglichst schnell zur Verblutung präpariert. Nach vollständiger Ausblutung wurde das Gefäßsystem von der Vena jugularis aus wieder mit so viel physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, als der Blutmenge des Tieres, zu 7 Proz. des Körpergewichts angenommen, entspricht. Durch die zweite Verblutung, die darauf folgte, erhielt man noch beträchtliche Mengen Blutes, die defibriniert und mit physiologischer Kochsalzlösung auf das gewünschte Quantum gebracht wurden. Von diesem Kochsalzblutgemisch wurde die Hälfte als Normalblut verwandt, der andern Hälfte wurde Campher in verschiedener Dosierung zugesetzt, indem wechselnde Mengen (4—45 ccm) mit Campher gesättigter Kochsalzlösung an Stelle reiner Kochsalzlösung zum Auffüllen auf 250 ccm dienten.

Zur Registrierung der Herztätigkeit benutzte ich das Langendorffsche Verfahren, durch ein Häkchen in der Herzspitze und Schreibhebel die Kontraktionen aufzuzeichnen. Nach längerer Normalperiode wurde auf Campher umgeschaltet. Die Resultate, die wir mit dieser Versuchsanordnung am normalen Katzenherzen erhielten, sind leider wenig konstant. Auf alle Fälle zeigen sie, daß eine

günstige Beeinflussung des Herzens stattfinden kann. Von den 21 Versuchen, die an ungeschädigten gut arbeitenden Katzenherzen ausgeführt wurden, zeigen 5 überhaupt keine Wirkung des Camphers, 5 zeigen eine Vergrößerung der Herzkontraktionen, 11 eine Verkleinerung derselben. Dabei verhielten sich auch der gleichen Campherkonzentration gegenüber die einzelnen, überlebenden Herzen verschieden; so finden wir bei einem Verhältnis von 45 ccm Campherkochsalzlösung: 250 Blutmischung einmal keine Wirkung, zweimal Vergrößerung der Kontraktionen und viermal Verkleinerung. Aber auch bei einem Verhältnis von 4 ccm Campherkochsalzlösung : 250 Blut war zweimal keine Wirkung, dreimal Verkleinerung und ebensooft Vergrößerung wahrzunehmen. Also eine recht verschiedene Reaktion der einzelnen Herzen auf die gleiche Dosis, die eine Deutung der Versuche ungemein erschwert. Eine Einwirkung des Camphers auf die Gefäßweite der Coronargefäße und dadurch auf die Durchblutungsgeschwindigkeit besteht nicht. Die beobachteten Wirkungen sind demnach als direkte Wirkungen anzusehen [1]). Trat Steigerung

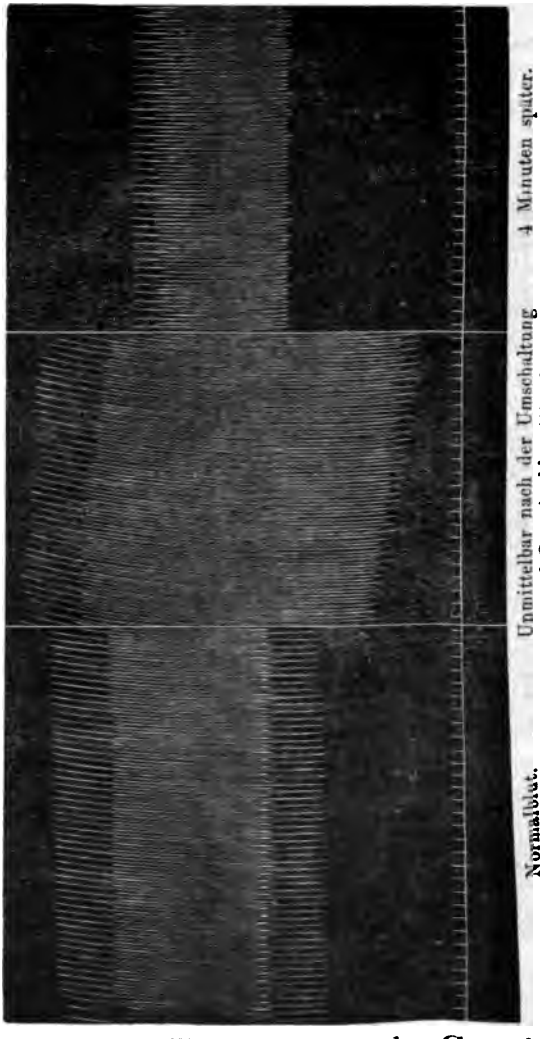


Fig. 1.

1) Vergl. O. Loeb, Dieses Archiv. Bd. LI. S. 64. 1903.

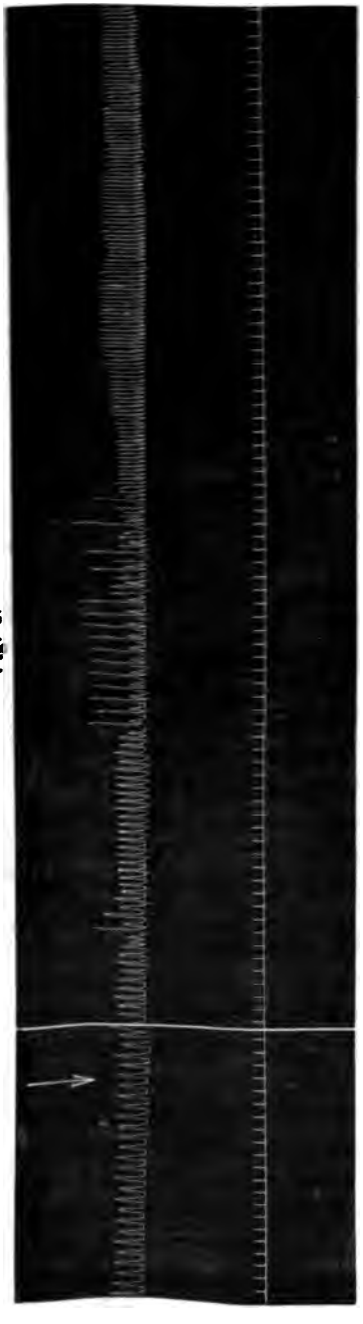


Fig. 2.

Normalblut. → Umschaltung auf Campherblut (15 250). Campherwirkung. (Zwischen beiden Kurvenabschnitten fehlen 50 Sek.)

der Pulshöhe ein. So war einige Male auch eine Verlangsamung der Pulse vorhanden; aber wie die umstehende Kurve (Fig. 1) zeigt, trat in anderen Fällen die Vergrößerung auch bei gleichbleibender Frequenz auf.

In anderen Fällen war gleichzeitig mit der Vergrößerung der Pulse auch eine Beschleunigung zu verzeichnen, wie dies die beistehende Kurve (Fig. 2) zeigt. Es ist bemerkenswert, daß eine solche Verbesserung der Herztätigkeit durch Campher gerade bei schlecht schlagenden Herzen eintrat.

In den meisten Fällen wurde die normale Herztätigkeit aber durch Campher nicht günstig beeinflußt. Daß es sich dabei wahrscheinlich um eine Schädigung durch die dauernde Einwirkung des Camphers gehandelt hat, geht daraus hervor, daß sich die Herztätigkeit unter Normalblut wieder besserte. Dieser nachteilige Einfluß länger dauernder Campherwirkungen tritt auch am Froschherzen in den Versuchen von Heubner[1]) und Alexander Lewin hervor.

Aus den angeführten Versuchen ist somit nur zu schließen, daß der Campher unter besonderen Bedingungen, die wir nicht näher feststellen konnten, die Kontraktionen des überlebenden Herzens verstärken kann. Wir dürfen auf unsere positiven Ergebnisse in dieser Richtung Wert legen, weil

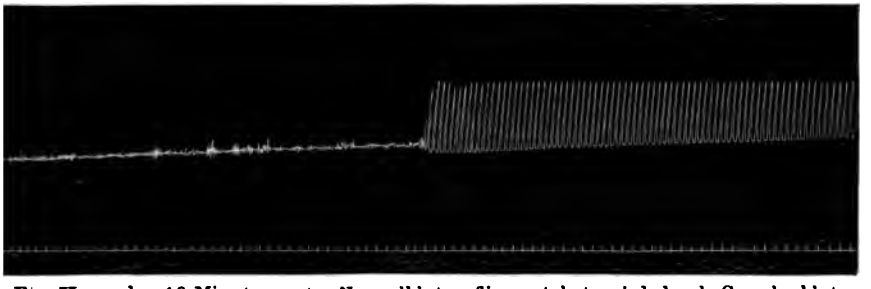
1) Heubner, Archiv für Heilkunde, Bd. XI. S 334. 1870.

eine spontane Zunahme der Pulshöhen bei unserer Versuchsanordnung ausgeschlossen ist, die beobachtete Vergrößerung also auf die Campherzufuhr bezogen werden muß.

Über die Aufhebung des Herzflimmerns durch Campher.

Im Gegensatz zu den schwankenden Resultaten am normalen Herzen haben wir am abnorm arbeitenden eine sichere und konstante Wirkung des Camphers aufgefunden, die jedenfalls die prompte Beeinflussung gewisser für die Schlagfolge des Herzens notwendiger Apparate beweist. Das Flimmern des überlebenden Herzens wird durch Campher fast immer zum regelmäßigen Schlagen gebracht. Wenigstens gilt dies für das überlebende Katzenherz. Sämtliche Versuche bestätigten dies. Unter etwa 30 Versuchen versagte der Campher nur 2 mal. Eine Kurve (Fig. 3) mag die Wirkung veranschaulichen.

Fig. 3.



Ein Herz, das 18 Minuten unter Normalblut geflimmert hat, wird durch Campherblut (30 : 250) zum Schlagen gebracht.

Das Herz schreibt beim Flimmern nur unregelmäßige Zacken; auf Campherzufuhr werden die Zacken größer, das Flimmern anfangs noch viel lebhafter, bis das Herz aus der stärksten koordinationslosen Tätigkeit mit einem Schlag zu regelmäßiger Tätigkeit einsetzt. Die Wirkung trat um so rascher ein, je stärker die angewandte Konzentration des Camphers in der Blutmischung war. Meist benutzten wir Konzentrationen von 25 ccm gesättigter Campherkochsalzlösung auf 250 Blutmischung. Aber auch bei niedrigeren Konzentrationen bis zu 4 ccm Campherkochsalzlösung: 250 trat die Wirkung noch ein, allerdings nicht mehr mit voller Sicherheit. Bei der genannten Konzentration 4 : 250 wurde häufig nur noch das Flimmern verstärkt, während das Herz erst durch die folgende Anwendung stärkerer Campherlösung zum Schlagen gebracht werden konnte.

Da das Flimmern des überlebenden Katzenherzens mitunter auch spontan regelmäßiger Schlagfolge weichen kann, so ließen wir den Campher immer erst einwirken, nachdem andere Hilfsmittel im Stich gelassen hatten, durch die flimmernde Herzen sonst oft zum Schlagen gebracht werden können. So gaben wir erst Campher, nachdem das von Langendorff vorgeschlagene Abstellen des Durchflusses während einer Viertelstunde und erneuter Durchfluß erfolglos geblieben war. Noch ein anderes Mittel wandten wir an, das nach Erfahrungen des Instituts[1]) mitunter imstande ist, ein flimmerndes Herz zur normalen Tätigkeit zu bringen: Wir erhöhten den Druck und damit die Durchblutungsgeschwindigkeit des Herzens unter Normalblut. Ein einziges Mal erzielte ich damit Erfolg bei einem sehr stark flimmernden Herzen. Erst wenn alle diese Mittel versagt hatten und wenn die Dauer des Flimmerns einen spontanen Übergang zu normalem Herzschlag nicht mehr wahrscheinlich machte, wurde Campherblut eingeleitet, stets mit dem gleichen Erfolge: das Flimmern verstärkte sich, um plötzlich in regelmäßiges Schlagen überzugehen.

Bekanntlich gelingt es nach Kronecker, das bloßgelegte Herz von Kaninchen, Katzen und Hunden durch Tetanisieren an bestimmter Stelle zum Flimmern zu bringen. Auch am überlebenden Katzenherzen erzeugt ein Induktionsstrom des von einem Leclanchéelement gespeisten Schlittens bei einem Rollenabstand von 500 Einheiten (nach Kronecker geaicht) mit absoluter Sicherheit langdauerndes Flimmern, wenn man die Elektroden am mittleren Drittel der vorderen Coronararterie ansetzt. Das dadurch hervorgerufene Flimmern des überlebenden Katzenherzens dauert verschieden lange; manche Herzen flimmern nach einmaliger Reizung dauernd, meistens flimmern sie 5—10 Minuten lang, selten kürzere Zeit. Auch dieses künstlich erzeugte Herzflimmern wurde durch Zuführung einer Mischung von etwa 25 ccm Campherkochsalz auf 250 Durchleitungsflüssigkeit stets aufgehoben. Besonders bemerkenswert ist es aber, daß nun nach der Durchleitung mit campherhaltigem Blut die gleiche Stromstärke des Induktionsstromes, an gleicher Stelle angewandt, nur mehr einen ganz geringen und nach Aufhören des Reizes sogleich vorübergehenden Erfolg hat oder auch ganz erfolglos bleibt. Meist dauert dann das Flimmern nur so lange an, als die Elektroden anliegen, und sogleich danach setzt das Herz mit seiner rhythmischen Tätigkeit wieder ein. Die Kurve eines derartigen Versuches

---

1) Vergl. darüber die nachfolgende Arbeit: „Über die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz" von Dr. O. Loeb.

ıg das Gesagte veranschaulichen. Immer ist der Unterschied in r Dauer des durch gleiche Reizung erzeugten Flimmerns vor und ch Campher ein deutlicher.

Fig. 4.

Normalblut. ↓ = elektrischer Reiz führt zum Flimmern, das in diesem Falle nach einiger Zeit wieder in Schlägen übergeht.

Fig. 5.

Dasselbe Herz unter Campherblut (25 : 250). ↓ = elektr. Reize, die das Herz nicht mehr zum Flimmern bringen können.

Eine Deutung der geschilderten Versuche zu geben, ist unmög- ı, solange eine völlig befriedigende Erklärung des Flimmerphä- mens aussteht. Soweit es erlaubt ist, die Verhältnisse beim Flim- ɔrn des überlebenden Herzens mit denen am lebenden zu vergleichen

bieten die Beobachtungen von Barbera[1]) eine Parallele; derselbe fand in andauernder Erwärmung des Herzens das geeignetste Mittel, den Eintritt des Flimmerns auf Tetanisierung zu verhindern. In einem unter 4 Versuchen hatte auch vorhergehende Injektion starker Chloralhydratlösung diesen Erfolg. Jedenfalls trifft aber die Erklärung, die Barbera von der vorbeugenden Wirkung dieser Eingriffe gibt, für den Campher nicht zu; eine Erweiterung der Coronargefäße tritt durch Campher nicht ein, wie das die Bestimmung der Durchflußmenge des Blutes vor und nach Campherzusatz ergibt.

Die prompte Aufhebung des Flimmerns durch Campher bedeutet jedenfalls eine willkommene Bereicherung der Versuchstechnik am überlebenden Herzen; denn durch das Flimmern wurden viele Versuche vereitelt, in denen das Herz trotz der erwähnten Abstellung des Durchflusses und Wiedereinleiten immer wieder in koordinationslose Tätigkeit verfiel. In einem geringen Campherzusatz haben wir nun ein Mittel gefunden, welches fast mit völliger Sicherheit das flimmernde Katzenherz zum Schlagen bringt, und zwar ohne das Herz dabei zu schädigen. Von anderen Stoffen, die eine ähnliche Wirkung zeigen, gilt das nicht in gleichem Maße. Sowohl Kalisalze, von denen H. E. Hering[1]) nachwies, daß sie das Flimmern zu beseitigen vermögen, wie Digitalis, dessen Wirksamkeit nach dieser Richtung von Braun und Mager[2]) beschrieben wurde, lassen das Herz dabei nicht ungeschädigt. Nach den Erfahrungen des hiesigen Institutes schlägt das Herz nach Anwendung der Kalisalze nur schwach und die Digitalissubstanzen führen es zum systolischen Stillstand. Nach Campher dagegen schlägt das Herz gleichmäßig weiter, wie ein normales. Um ein flimmerndes Herz zum Schlagen zu bringen und so zu anderweitigen Versuchen tauglich zu machen, genügt es, vorübergehend warmes Campherblut einwirken zu lassen, das man durch einen Ansatz an der Herzkanüle mittelst einer Spitze in langsamem Strome durchfließen lassen kann.

Weitere Versuche müssen erst darüber entscheiden, ob der Eintritt des Flimmerns auch am lebenden Herzen durch Campher verhindert wird. Für eine Aufhebung des Flimmerns liegen die Verhältnisse am lebenden Herzen ungleich ungünstiger, da das im Körper schlagende Herz bei unkoordinierter Tätigkeit seinen eigenen Kreislauf unterbricht und dadurch die dauernde Durchblutung seiner

1) Barbera, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXXVI. 1898.

2) H. E. Hering, Centralblatt f. Physiologie. 1903.

3) Braun und Mager, Sitzungsber. der kais. Akad. der Wissensch. zu Wien. Bd. CVIII. 1899.

Coronargefäße mit campherhaltigem Blute unmöglich macht. Würde es sich herausstellen, daß der Campher auch das lebende Herz wieder zu koordinierter Tätigkeit zurückzuführen vermag, so wäre dadurch ein bisher unerklärter Versuch Gottliebs[1]) verständlich, den er gelegentlich einer zusammenfassenden Besprechung der Herz- und Vasomotorenmittel kurz mitgeteilt hat. Ein Kaninchenherz, das im Hering-Bock-Präparat bereits aufgehört hatte, seine Kontraktionen auf dem Kymographion zu verzeichnen, wurde durch Campherinjektion in die Vena jugularis zu neuem Leben erweckt. Vielleicht flimmerte das absichtlich durch Druckerhöhung geschädigte Herz im uneröffneten Thorax, und das Flimmern wurde durch die nun erwiesene Campherwirkung aufgehoben. Diese Deutung des Versuchs erscheint deshalb zulässig, weil die Campherkonzentration im Blute, die am überlebenden Katzenherzen zur Aufhebung des Flimmernsschon ausreicht, bei der Cirkulation im lebenden Tier noch unschädlich ist. Bei der ungefähren Löslichkeit des Camphers in Kochsalzlösung von 1:1000 entspricht eine Mischung von 25 ccm gesättigter Campherkochsalzlösung auf 250 Blutkochsalz einer Menge von 0,025 g Campher auf 250 Blut, also einer Konzentration, die nach der Verteilung einer durchaus unschädlichen intravenösen Injektion von 0,01 bis 0,02 Campher bei einem Kaninchen von 2 Kilo Gewicht im Blute cirkulieren kann.

1) R. Gottlieb, Verhandlungen des 19. Congresses für innere Medizin. Berlin 1901. [Referat über Herz- und Vasomotorenmittel.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die Wirkung des Camphers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz.

Von

Dr. A. Böhme.

(Mit 4 Kurven.)

Die in der vorangehenden Arbeit mitgeteilten Versuche von E. Seligmann ergaben in Übereinstimmung mit den Resultaten Winterbergs[1]), daß der Campher als Vasomotorenmittel keineswegs eine sichere Wirkung entfaltet; ja es erscheint fraglich, ob der in älteren Versuchen angestrebte Nachweis einer Erregung vasomotorischer Centren durch nicht krampfmachende Camphergaben einer strengen Kritik Stand hält. Dagegen lieferten die Versuche Seligmanns am überlebenden Herzen neue Anhaltspunkte für die Annahme einer günstigen Wirkung des Camphers auf das Warmblüterherz. Gelegentlich — wenn auch keineswegs in allen Fällen — konnte eine Verstärkung der Tätigkeit des überlebenden Katzenherzens nachgewiesen werden. Der Campher zeigte ferner einen auffallenden Einfluß auf eine pathologisch gestörte Herztätigkeit, indem das Flimmern des überlebenden Herzens durch den Zusatz geringer Camphermengen zum Durchleitungsblute regelmäßig beseitigt werden konnte.

Abgesehen von diesen Beobachtungen am isolierten Warmblüterherzen kann sich die Auffassung des Camphers als Herzmittel nur auf die Versuche am Froschherzen berufen. Denn die am Blutdruck höherer Tiere nach Campherdarreichung beobachteten Erscheinungen sind keineswegs eindeutig und lassen sich nicht mit Sicherheit auf Beeinflussung des Herzens beziehen.

1) H. Winterberg, Pflügers Archiv f. d. ges. Phys. Bd. XCIV. S. 455. 1903.

Heubner[1]), der die ersten Campherversuche am Froschherzen ıstellte, beobachtete eine anhaltende und bedeutende Verlangsamung ır Pulsfrequenz, wobei anfangs die vom Herzen geförderte Blutenge zunahm. Harnack und Witkowski[2]) sahen als erste irkung reizender Campherdämpfe Beschleunigung des Herzschlags ıftreten; erst nach größeren Gaben entsteht eine von den Hemmungsıparaten unabhängige Verlangsamung.

Schon Heubner suchte auch die Leistung des Froschherzens ıter Campherwirkung zu bestimmen. Er speiste das isolierte Herz ıter möglichst gleichbleibenden Druck- und Temperaturbedingungen ın der Vena cava inf. aus mit verdünntem defibrinierten Kalbsblut ıd maß die durch die Aorta geförderte Flüssigkeitsmenge. Er ınnte feststellen, daß nach Auflösung von Campher in der Durchıülungsflüssigkeit fast sofort die Frequenz der Herzschläge abnahm, ne sehr starke diastolische Füllung mit nachfolgender kräftiger ystole statt hatte und daß sowohl die durch den einzelnen Herzhlag geförderte Blutmenge, wie auch der Ausfluß pro Minute beächtlich zunahm (letzterer etwa im Verhältnis von 1,7 : 1).

In wesentlich vervollkommneter Weise wurde die Steigerung er Herzarbeit für kleine Camphergaben durch Maki[3]), und für das ahe verwandte Borneol durch Stockman[4]) am Williamsıhen Froschherzmanometer nachgewiesen. Die mit der Verlangıamung des Herzschlags einhergehende Zunahme der Contraktionsıergie wurde auch von Wiedemann[5]), Pellacani[6]) und mpfenbach[7]) beobachtet. Hingegen erhielt Alexanderewin[8]) abweichende Resultate, indem er am Williamsschen pparate nur Frequenzabnahme, aber niemals eine nennenswerte ergrößerung des Pulsvolumens konstatieren konnte; er fand weiter ine Verlängerung der Systole und schreibt dem Herzen unter der ampherwirkung eine verstärkte Neigung zu, in contrahiertem Zuande zu verharren.

---

1) Heubner, Arch. f. Heilkunde. Bd. XI. S. 334. 1870.

2) Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. V. S. 401. 1876.

3) Maki, Über den Einfluß des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das erz. Inaug.-Dissert. Straßburg 1884.

4) Stockman, Journ. of Phys. Bd. IX. S. 65. 1888.

5) Wiedemann, Dieses Archiv. Bd. VI. S. 216. 1877.

6) Pellacani, Dieses Archiv. Bd. XVII. S. 369. 1883.

7) Umpfenbach, Über den Einfluß einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. aug.-Dissert. Halle 1861.

8) Alexander-Lewin, Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 226. 1890.

Noch deutlicher tritt die erregende Wirkung des Camphers auf motorische Herzfunktionen unter pathologischen Bedingungen hervor. Harnack und Witkowski[1]) zeigten, daß der Campher den Muskarinstillstand des Froschherzens in ähnlicher Weise aufhebt, wie das Physostigmin; unter dem Einfluß von Campherdämpfen stellen sich während des Hemmungsstillstandes langsame Ventrikelpulse ein, während die Vorhöfe in Ruhe bleiben oder nur schwache Contraktionen ausführen. Ist das Herz der Wirkung des Camphers ausgesetzt, so vermag Vagus- und Sinusreizung, sowie auch Muskarin nur noch Verlangsamung, aber keinen Stillstand mehr zu erzeugen.

Auch Lähmungsstillstände des Herzens werden, wie Schmiedeberg[2]) mitteilt, durch Campher aufgehoben. Schon Maki hat diesbezügliche Versuche am isolierten Herzen angestellt, in denen es ihm gelang, eine durch Zuführung von Kupfersalz geschädigte Herztätigkeit durch Campher günstig zu beeinflussen.

Aus der Gegenwirkung des Camphers gegenüber Hemmungs- und Lähmungsstillständen am Froschherzen hat man geschlossen, daß das Mittel die Erregbarkeit des Herzmuskels steigert, so daß derselbe den hemmenden Einflüssen der Vagus- und Sinusreizung unzugänglich wird. Diese Annahme wurde noch weiter gestützt durch den von Wiedemann und Pellacani erbrachten Nachweis, daß man den durch Campher aufgehobenen Muskarinstillstand durch Apomorphin oder Kupfersalze von neuem hervorrufen kann. Diese Versuche erweisen aber nur, daß der Campher seinen Angriffspunkt in peripher gelegenen Teilen findet, deren Erregung der hemmenden Wirkung des Vagus, sowie auch lähmenden Einflüssen am Herzen entgegenwirkt; ob es sich dabei um nervöse oder um muskuläre Apparate handelt, oder um beides, läßt sich danach nicht entscheiden.

Um den Einfluß des Camphers auf das Froschherz näher zu analysieren, schien es von Interesse, seine Gegenwirkung einem lähmenden Herzgift gegenüber zu prüfen, dessen Wirkungsweise gut bekannt ist. Ich unterzog deshalb auf Veranlassung von Herrn Professor Gottlieb die Einwirkung des Camphers auf das vorher durch Chloralhydrat geschädigte Froschherz einer eingehenden Untersuchung.

---

1) Harnack und Witkowski, l. c.

2) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig, F. C. W. Vogel. 4. Auflage. 1903. S. 220.

Versuche am Herzen in situ.

Zunächst wurde der Einfluß des Camphers auf das unter Chloralhydrat stehende Froschherz durch die einfache Inspektion eines durch Fensterung bloßgelegten Herzens beobachtet. Die zur Vergiftung dienende Chloralhydratdosis wurde dabei so gewählt, daß die Herztätigkeit für einen genügend langen Zeitraum stark verlangsamt wurde, daß das Herz aber nicht allzu rasch zum Stillstand kam. Die einzelnen Herzcontractionen blieben bei fortschreitender Verlangsamung meist lange Zeit ziemlich kräftig. Es gelang in den meisten Fällen, den gewünschten Zustand durch die Injection von 0,01 bis 0,04 g Chloralhydrat in den Lymphsack innerhalb einer halben bis vier Stunden zu erzielen. Bei Anwendung größerer Dosen steht das Herz meist nach nur unwesentlicher vorangegangener Verlangsamung plötzlich in Diastole still und ist durch Campher nicht mehr zu beeinflussen; kleinere Dosen führen in der angegebenen Zeit nur sehr geringe Verlangsamung herbei. Durfte man annehmen, daß das geeignete Stadium der Chloralwirkung eingetreten sei, so wurde das Herz bloßgelegt und nach genügend langer vorausgegangener Beobachtung der Wirkung des Campheröls oder auch einer gesättigten Lösung von Campher in physiologischer (0,6 proz.) Kochsalzlösung ausgesetzt. Das Herz beginnt meist sofort bedeutend schneller zu schlagen. Die Frequenz steigt im Durchschnitt auf das Doppelte und Dreifache. Nicht selten gelingt es, auch Herzen, die bereits minutenlang ihre Tätigkeit völlig eingestellt haben, durch Campher wieder zu regelmäßigen, kräftigen und ziemlich frequenten Schlägen zu bringen.

Wir geben einige Versuchsprotokolle wieder.

Versuche mit Campheröl.

(Camph. trita 1,0, Ol. oliv. 8,0.)

Versuch 1.

Rana esculenta. 12 h. 0 m. 0,5 ccm. 5 proz. Chloralhydratlösung (= 0,025 g Chloralh.) injiciert. Frosch 3 h. 25 m. gefenstert.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
3 h. 30 m.	6	Regelmäßig.
3 h. 54 m.	6	"
3 h. 55 m.		Campheröl auf Herz geträufelt.
3 h. 59 m.	12	Unregelmäßig, Gruppenbildung.
4 h. 3 m.	18	Regelmäßig.
4 h. 13 m.	18	"
4 h. 28 m.	15	"

Versuch 2.

Temporaria. 5 h. 7 m. 0,4 ccm. 5 proz. Chloralhydratlösung (= 0,02 g) injiciert. Fensterung.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
5 h. 15 m.	36	Regelmäßig.
5 h. 30 m.	24	"
5 h. 35 m.	21	"
5 h. 40 m.	Stillstand von minutenlanger Dauer.	Campheröl aufs Herz geträufelt. Fast sofort treten Gruppen kräftiger regelmäßiger Schläge auf, die von längeren Pausen unterbrochen sind.
5 h. 47 m.	22	Regelmäßig.
5 h. 58 m.	22	"

Versuche mit Campher-Kochsalzlösung.

Während das Campheröl eine sehr concentrierte Campherlösung darstellt, beträgt die Löslichkeit des Camphers in physiologischer NaCl-Lösung nur etwa 1 : 1000. Gleichwohl gaben die mit dieser Lösung angestellten Versuche ein mindestens ebenso gutes Resultat wie die vorigen.

Auch aus dieser Versuchsreihe führe ich ein Beispiel an.

Versuch 3.

Temporaria. 10 h. 30 m. 0,025 g. Chloralhydrat injiciert. Fensterung.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
11 h. 10 m.	8	Ziemlich regelmäßig.
11 h. 16 m.	5	" "
11 h. 21 m.	5	" "
11 h. 30 m.	2	Campherkochsalzlösung aufs Herz aufgetragen. Frequenz steigt sofort.
11 h. 31 m.	8	
11 h. 40 m.	10	
11 h. 45 m.	11	Völlig regelmäßig, kräftige Schläge.

Um sicher zu sein, daß die Beschleunigung, bezw. die Aufhebung des Stillstandes in der Tat eine Wirkung des Camphers sei, mußten alle anderen Möglichkeiten einer Beeinflussung der Herztätigkeit durch Kontrollversuche ausgeschlossen werden. Es wäre denkbar, daß schon die angewandten Lösungsmittel des Camphers oder der bei der Auftragung mitwirkende mechanische Reiz das Herz zu schnellerer Tätigkeit veranlaßten. Entsprechende Versuche, in denen das in gleicher Weise chloralisierte Herz mit Olivenöl oder mit physiologischer Kochsalzlösung allein behandelt wurde, hatten im allgemeinen negative Resultate. Nur wenn man das Herz mit einem

stärkeren Strahl von physiologischer Kochsalzlösung bespülte, wurden vielleicht während der Bespülung und unmittelbar nach derselben einige schnellere Kontraktionen ausgelöst, aber sehr selten wurde das Tempo für längere Zeit ein höheres. Während zur Verhinderung des Austrocknens die Herzen in allen Versuchen mit Kochsalzlösung befeuchtet wurden, ist eine darnach eintretende, die Zeit des Aufbringens wesentlich überdauernde Beschleunigung nur in etwa 3 Fällen beobachtet wurden, die wohl als spontane Schwankungen des Rhythmus unter Chloralhydratwirkung aufzufassen sind.

Diese spontanen Änderungen der Herzfrequenz unter Chloralhydrat erfordern noch eine genauere Beschreibung. Wir erwähnten schon, daß bei Vergiftung mit größeren Dosen das Herz meist nach nur unwesentlicher Verlangsamung plötzlich in Diastole stillsteht. Ein spontanes Wiederauftreten von Kontraktionen haben wir in diesen Fällen nie beobachtet. Bei Anwendung der für unsere Versuche angegebenen Dosen zeigt sich mitunter eine continuierlich zunehmende Verlangsamung des Herzschlags, das Herz schlägt nur noch einige Male in der Minute, dann steht es still. In anderen Fällen treten dagegen Komplikationen auf, wie sie auch von anderer Seite bereits beschrieben sind (Rajewski u. a.). Das schon wesentlich langsamer schlagende Herz geht plötzlich für kurze Zeit in ein schnelleres Tempo über, um dann wieder in das frühere zurückzufallen. Ein längeres Verharren des Herzens in dem schnelleren Tempo habe ich aber nie beobachtet. Umgekehrt wird der Rhythmus eines noch verhältnismäßig schnell schlagenden Herzens mitunter durch Perioden einer langsameren Schlagfolge unterbrochen. Hierbei ist gelegentlich, aber keineswegs häufig zu beobachten, daß Sinus und Vorhöfe noch in dem alten Tempo weiter schlagen, der Ventrikel aber nur auf jede zweite Vorhofskontraktion sich zusammenzieht, daß es sich also um eine sogenannte „Halbierung" des Ventrikelrhythmus handelt (Harnack und Witkowski, l. c.).

Manchmal machte sich auch nach voraufgegangener starker Verlangsamung Neigung zur Gruppenbildung geltend, mehrere Schläge folgen dicht aufeinander, dann tritt eine Pause ein, nach deren Verlauf sich das gleiche Spiel wiederholt. Diese Pausen können mitunter eine Länge bis zu 30 und mehr Sekunden erreichen.

Obgleich demnach in der Chloralhydratvergiftung auch spontane Schwankungen der Herztätigkeit auftreten, lassen sich die nach Campher einsetzenden Veränderungen doch mit Sicherheit auf Campherwirkung beziehen. Es ergibt sich dies

1. aus der Regelmäßigkeit des Erfolges, indem sich an die Campherapplikation fast immer eine wesentliche Beschleunigung meist bis zum Doppelten oder Dreifachen der vorhergehenden Frequenz unmittelbar anschließt.

2. Die Beschleunigung beginnt am noch schlagenden Herzen immer sofort nach dem Auftropfen der Campherlösung, mitunter zeigt sie gleich ihre volle Höhe, in anderen Fällen nimmt sie während mehrerer Minuten zu.

3. Die Beschleunigung hält fast immer lange Zeit an, während die unter Chloralwirkung auftretenden spontanen Beschleunigungen meist nach wenigen Schlägen, höchstens nach einigen Minuten, wieder verschwinden. Sie ist meist größer als die Frequenz während der vorher gelegentlich zu beobachtenden spontanen Beschleunigungen. Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge, die vor der Campherverabfolgung bestanden, gehen mit Eintritt der Beschleunigung stark zurück.

4. Nach Auträufeln von Olivenöl oder physiologischer Kochsalzlösung tritt eine Beschleunigung nicht auf (siehe oben).

5. Es gelingt häufig, das durch Campher zu schnellerem Schlagen gebrachte Herz durch längeres Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder zu seinem früheren langsamen Tempo zurückzubringen. Eine Wiederholung der Campherbefeuchtung führt jetzt wieder eine wesentliche Frequenzsteigerung herbei, meist auf die vorher unter Campherwirkung bestehende Frequenz.

Wie bereits erwähnt, gelingt es häufig, auch ein nach Chloralvergiftung stillstehendes Herz durch Campher wieder zum regelmäßigen und frequenten Schlagen zu bringen. Ein solcher Erfolg ist aber nur zu erwarten, wenn bei Vergiftung mit einer kleinen Chloralhydratdosis der Stillstand erst nach längerer Zeit und nach ganz allmählich zunehmender Verlangsamung eingetreten ist.

Das Resultat der Chloralisierung mit einer gegebenen Dosis hängt naturgemäß stark von der Größe des Frosches, von der Temperatur, aber auch von individuellen der Analyse nicht weiter zugänglichen Umständen ab. An heißen Sommertagen bildet sich häufig schon in einer halben Stunde eine Verlangsamung aus, die an kühleren erst nach drei Stunden erreicht wird. Die sichersten Resultate der Campherwirkung erzielte ich, wenn die vorhergehende Verlangsamung etwa 5—15 Schläge pro Minute erreicht hatte und in 1 bis 3 Stunden eingetreten war. Für Frösche von etwa 30 g Gewicht

empfahl sich am meisten eine Dosis von 0,01 bis 0,02 g Chloralhydrat.

Versuche am künstlichen Kreislauf.

Die bisher geschilderten Versuche bezogen sich auf das im Froschkörper befindliche Herz. Eine weitere Versuchsreihe wurde am isolierten und am Williamsschen Apparate arbeitenden Herzen angestellt, um die Steigerung der Herzleistung durch den der Chloralvergiftung entgegenwirkenden Campher messend zu verfolgen. Zur Durchspülung benutzte ich Ringersche Lösung, die unter einem venösen Druck von 17 bis 20 cm Wasser einströmte; das Herz tauchte in ein Gefäß mit Ringerscher Flüssigkeit ein.

Zuerst wurde das Herz in diesen Versuchen mit Ringerscher Flüssigkeit zu normalem Schlagen gebracht, sodann wurde auf eine 0,05 bis 0,08 Proc. Chloralhydrat enthaltende Ringer-Lösung umgeschaltet (0,015 bis 0,025 g Chloralhydrat auf je 30 ccm Ringerscher Lösung). Um nun während des ganzen Versuches mit der gleichen Konzentration zu arbeiten, ließ ich die im Augenblick der Umschaltung noch im Röhrensystem befindliche chloralhydratfreie Ringersche Flüssigkeit zunächst durch Senken des Ausflußrohres auslaufen und gleichzeitig die Chloralhydratlösung einströmen. Erst wenn dies geschehen war, wurde das Ausflußrohr wieder auf seine frühere Höhe gehoben, so daß nun die vom Herzen gepumpte Flüssigkeit in das mit Chloralhydratlösung gefüllte Reservoir fiel.

Bei der genannten Konzentration der Giftlösung stellte sich meist eine allmähliche Verlangsamung ein, und die Pulsfrequenz sank im Verlauf von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden auf etwa 2—10 Schläge pro Minute.

Das Verhalten des einzelnen Pulsvolumens war in den Versuchen ein wechselndes. Meist ist im Beginn der Vergiftung eine merkliche Abnahme zu erkennen, während die Kontraktionsenergie im weiteren Verlaufe der Vergiftung dann lange Zeit constant bleibt und erst unmittelbar vor dem Stillstand weiter abnimmt. Die pro Minute geförderte Menge sank stets bedeutend; sie betrug zu Anfang des Versuchs meist 5 bis 7,5 ccm und fiel auf etwa 0 bis 0,5 ccm. In einigen Versuchen blieb die Frequenz annähernd unverändert, nur die Größe der Pulse und damit die Förderung sank wesentlich.

Die Neigung zur Gruppenbildung mit trennenden Pausen, zur vorübergehenden Beschleunigung oder Verlangsamung zeigte sich hier in derselben Weise wie am Herzen in situ.

Bei stärkerer Verlangsamung des Herzens, einige Male auch nach längerem Stillstand, wurde Campher gegeben, und zwar wurde

entweder das Gefäß, in das das Herz eintauchte, mit einer gesättigten Campher-Ringerlösung gefüllt (ungefähr 1 Campher auf 1000 Ringer), das Herz also von außen mit Campherlösung bespült, während innen dieselbe Chloralhydrat-Ringerlösung weiter cirkulierte wie vorher; oder es wurde durch das Herz nun eine Lösung von Campher in der gleichen Chloralhydrat-Ringerlösung geleitet. Die zur Durchleitung verwendete Campherlösung enthielt somit genau die gleiche Konzentration Chlorhydrat, wie die Durchleitungflüssigkeit, die zur Vergiftung des Herzens gedient hatte; anderenfalls wäre eine eintretende Besserung viel eher auf die Durchspülung mit giftfreier Ringerlösung zurückzuführen gewesen.

Ich schildere zunächst die Wirkung der äußeren Campheranwendung durch einige Versuchsbeispiele.

Versuch 4.

Kleine Temporaria. Herz mit normaler Ringerlösung durchspült.

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
4 h. 27 m.	5,0 ccm	46	
4 h. 36 m.	5,4 „	43	
4 h. 37 m.			Umstellung auf Chloralhydratlösung (0,014 g : 30 ccm Ringer).
5 h. 01 m.	3,6 „	36	
5 h. 11 m.	0,4 „	2	
5 h. 12 m.			Campherlösung äußerlich.
5 h. 13 m.	4,0 „	28	
5 h. 22 m.	2,8 „	22	
5 h. 27 m.	2,7 „	22	

Ein sehr langsam schlagendes und nur mehr minimale Mengen förderndes Herz wird hier durch Campher zu bedeutend schnellerer Frequenz und sehr ausgiebiger Förderung veranlasst.

Versuch 5.

Große Esculenta. Herz mit normaler Ringerlösung durchspült.

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
1 h. 00 m.	4,3 ccm	23	
1 h. 04 m.			Umschaltung auf Chloralhydrat (0,014 g auf 30 ccm Ringer).
1 h. 15 m.	2,6 „	30	

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
1 h. 27 m.	0,9 ccm	28	Im weiteren Verlauf wird die Förderung bei etwa gleichbleibender Frequenz gleich Null. Das Herz zeigt noch regelmäßige, eben angedeutete Zuckungen, die aber vom Manometer nicht mehr registriert werden und auch nichts mehr fördern.
1 h. 33 m.	0,0 „	?	Campher-Kochsalz äußerlich.
1 h. 34 m.			Die Kontraktionen werden sofort wieder etwas größer, nach etwa 1 Minute zeichnet das Manometer wieder, die ersten Tropfen fließen aus, die Leistung des Herzens nimmt dauernd zu, während die Frequenz etwas abnimmt.
1 h. 44 m.	2,8 „	17	
1 h. 52 m.	2,6 „	20	
1 h. 53 m.			Herz in campherfreie Ringerlösung gebracht, die mehrmals gewechselt wird. Die Kontraktionsgröße nimmt ziemlich schnell ab.
2 h. 00 m.	0,5 „	26	
2 h. 03 m.	0,0 „	?	
2 h. 04 m.	0,0 „	0	Völliger Stillstand des Herzens, auch der Vorhöfe.
2 h. 05 m.			Campher-Kochsalz äußerlich. Nach einigen Minuten kontrahieren sich die Vorhöfe wieder deutlich, bald darauf auch der Ventrikel, zunächst schwach, dann wieder ausgiebiger; die Förderung beginnt wieder.
2 h. 16 m.	1,3 „	14	
2 h. 21 m.	1,5 „	14	

Der vorliegende Fall zeigt insofern ein besonderes Gepräge, als die erste Campher-Applikation bei einem ziemlich schnell, aber sehr schwach schlagenden Herzen nicht wie sonst eine Beschleunigung, vielmehr eine Verlangsamung, gleichzeitig aber eine ganz wesentliche Steigerung der Arbeitsleistung bewirkt. Das vorher nichts mehr fördernde Herz wird wieder zu verhältnismäßig ausgiebiger Förderung (2,8 ccm pro Min.) veranlaßt. Nach Entfernung der Campherlösung tritt völliger Stillstand ein, der durch eine zweite Campheranwendung wieder aufgehoben wird. Auch diesmal wird das Herz noch zu einer mäßigen Förderung veranlaßt.

Einen ganz ähnlichen Fall gibt Fig. 1 in graphischer Darstellung wieder.

schon sehr schlecht schlug, ein Zirkulieren der Flüssigkeit also kaum noch stattfand, war es hier durchaus nötig, in der schon vorher geschilderten Weise durch Senken des arteriellen Rohres die im Herzen und im Röhrensystem befindliche Flüssigkeit auslaufen und gleichzeitig die Campherlösung einströmen zu lassen, um überhaupt dem Campher den Zutritt zum Herzen zu ermöglichen.

Dauernde Durchspülung des unter Chloralhydratwirkung langsam schlagenden Herzens mit einer gesättigten Lösung von Campher in der zum Versuche angewandten Chloralhydrat-Ringer-Lösung (also eine Campherlösung von der ungefähren Concentration von 1:1000) brachte das Herz in wenigen Minuten zum Stillstand, — ein Befund, der an die Untersuchungen von Alexander-Lewin erinnert, der nach Durchspülung des normalen Herzens mit Campherlösung ebenfalls nur eine Schädigung des Herzens und baldigen Stillstand feststellen konnte.

Verdünntere Campherlösungen (etwa 1:5000 bis 1:60000) gaben bei länger dauernder Einwirkung inconstante Resultate. Zu eindeutigen Ergebnissen führte erst folgende Versuchsanordnung:

Das unter der Chloralhydratvergiftung langsam schlagende Herz wurde nur kurze Zeit — ca. 3 Minuten mit einer dünnen Campherlösung, d. h. mit der auch vorher angewandten Chloralhydrat-Ringer-Lösung durchspült, die außerdem 1:20000 bis 1:60000 Campher enthielt. Dann wurde wieder wie vorher dauernd die campherfreie Chloralhydrat-Ringer-Lösung durchgeleitet. Meist trat schon während der Camphereinwirkung eine geringe Beschleunigung auf, die regelmäßig sogleich nach der Umschaltung auf die frühere campherfreie Chloralhydrat-Ringer-Lösung sehr viel ausgesprochener wurde und mit einer deutlichen Zunahme der Förderung einherging. Die Zeit der Campherdurchspülung hatte anscheinend genügt, um eine erregende Wirkung auf das Herz zu entfalten, andererseits war sie kurz dauernd genug, um nicht mehr eine Schädigung des Herzens herbeizuführen.

Da auch die Campherlösung stets Chloralhydrat in gleicher Concentration wie vorher enthielt, kann die eintretende Beschleunigung nicht etwa die Folge einer Erholung von Chloralhydrat sein. Der einzige bei dem Versuch sich ändernde Faktor ist der Campherzusatz; eine Änderung der Herztätigkeit muß deshalb auf die Campherwirkung zurückgeführt werden, selbst wenn sie, wie hier, sich erst nach Aufhören der Campherzufuhr zu voller Höhe entwickelt.

Daß jedenfalls die Ursache der vermehrten Herzleistung nicht in der zweimal nacheinander ausgeführten vorübergehenden Entlastung von dem Widerstande lag, gegen den das Herz bei der Systole arbeitete, erweisen Kontrollversuche, in denen wir bei Beibehaltung der durchströmenden Flüssigkeit das arterielle Rohr ungefähr ebenso lange senkten. Eine die mechanische Änderung überdauernde Beschleunigung war dadurch nicht zu erzielen.

Versuch 7.

Abwechselnde Durchspülung des Herzens mit Chloralhydrat- und mit Chloralhydrat-Campherlösung. (Vgl. die zugehörige Fig. 3.)

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
4 h. 33 m.	5,8 ccm	48	Durchleitung von reiner Ringerscher Lösung.
4 h. 34 m.	—	—	Chloralhydrat (0,02 g auf 30 ccm Ringer-Lösung).
4 h. 57 m.	3,4 „	26	
5 h. 07 m.	ca. 1,0 ccm	6	
5 h. 13 m.	„ 0,2 „	1	
5 h. 14 m.	„ 0,2 „	1	
5 h. 15 m.	—	—	Umschaltung auf Campher (0,7 ges. Campher-Ringer-Lösung, 0,02 g Chloralhydrat, 30 ccm Ringer-Lösg.).
5 h. 17 m.	„ 0,4 „	2	
5 h. 18 m.	—	—	Wieder auf campherfreie Chloralhydratlösung umgeschaltet. Sofort beginnt Frequenzsteigerung und Zunahme der Förderung. Beide Größen wachsen im weiteren Verlauf.
5 h. 21 m.	„ 1,4 „	7	
5 h. 28 m.	1,7 „	12	Die Frequenz nimmt noch weiter zu, die Kontraktionsgröße und die Förderung aber ab.
5 h. 30 m.	1,2 „	30	

Fig. 3.

a) normal.

b) nach 20 Min. dauernder Chloralhydrateinwirkung.

c) unmittelbar vor Camphergabe.

d) während der Campherdurchleitung.

e) unmittelbar nach Umschaltung auf campherfreie Chloralhydratlösung.

f) 2 Minuten später.

g) nach weiteren 10 Minuten.

Die Chloralhydratconcentration ist während des ganzen Versuches, also auch während der Campherdurchleitung unverändert.

Das Ergebnis ist hier also ähnlich wie im vorigen Versuch. Eine stärker als dort verdünnte Campherlösung (1 Campher-Ringerlösung: 40 Chloralhydrat-Ringerlösung = 1 : 40 000) steigert während des Durchleitens die Frequenz ein wenig; nach der Wiederumschaltung auf Chloralhydrat wird die Zunahme der Frequenz und der Förderung deutlicher und steigt innerhalb der nächsten 10 Minuten noch weiter. Von da ab werden die Contractionen kleiner, dabei bedeutend schneller, die Förderung nimmt wieder ab.

Wir versuchten, die am Froschherzen gemachten Beobachtungen auf das isolierte künstlich durchblutete Säugetierherz zu übertragen, also ein durch Chloralhydrat geschädigtes Säugetierherz durch Campher wieder zu besserer Tätigkeit zu bringen, und bedienten uns dazu der Langendorffschen Versuchsanordnung.

Die Versuche blieben ohne Erfolg. Es dürfte nicht erlaubt sein, daraus den Schluß zu ziehen, daß Campher auf das mit Chloralhydrat vergiftete Säugetierherz keinen Einfluß ausübe; die Versuchsschwierigkeiten allein genügen, das negative Ergebnis zu erklären. Die Notwendigkeit, mit drei verschiedenen Speisungsflüssigkeiten (normales Blut — Blut + Chloralhydrat — Blut + Chloralhydrat + Campher) zu arbeiten, die stets unter gleicher Temperatur und gleichem Druck stehen sollen, ergaben — wenigstens für unseren nur mit zwei Reservoiren ausgerüsteten Apparat — Schwierigkeiten, die das Versuchsergebnis in unkontrollierbarer Weise beeinflußten.

Untersuchungen über den Angriffspunkt des Chloralhydrats und des Camphers.

Um zu einer Vorstellung über das Wesen und den Angriffspunkt der geschilderten Campherwirkung am chloralisierten Herzen zu gelangen, müssen wir zunächst die Ursachen der durch Chloralhydrat herbeigeführten Pulsverlangsamung und des diastolischen Stillstandes näher betrachten. Schon Liebreich[1]) sowie Rajewski[2]) beobachteten, daß das Herz auch nach eingetretenem Stillstand sich noch auf mechanische Reize hin contrahiert; sie nehmen danach eine Lähmung nervöser motorischer Centren durch das Gift an. Eingehendere Untersuchungen über die Ursache des diastolischen Stillstandes nach Chloralhydrat und nach dem sehr ähnlich wirkenden Jodal stellten dann Harnack und Witkowski[3]) an. Bei der genauen Beobachtung der anfänglichen Reizungs- und darauf folgenden Lähmungserscheinungen konnten sie insbesondere auch feststellen, daß nach Eintritt des Stillstands bereits geringe mechanische Reize genügten, um Herzcontractionen hervorzurufen, an denen sich auch der Sinus beteiligte, daß also alle Herzteile in diesem Stadium der Vergiftung ihre Erregbarkeit und Contractilität noch bewahrt haben, während es später auch zu einer fortschreitenden Lähmung der contractilen Substanz kommt. So lange diese Lähmung noch nicht eingetreten war, konnten sie den Herzstillstand durch Physostigmin wieder aufheben. Da sich die Muskulatur somit als erregbar erwies, schlossen auch Harnack und Witkowski auf die Lähmung automatischer Herzcentren, von denen der Herzmuskel seine Reize empfängt; der Muskel selbst werde anfänglich durch Chloral und Jodal gereizt, um erst beträchtlich später als die nervösen Centren durch die Gifte gelähmt zu werden. In sehr instruktiven Versuchen, in denen die Wirkung des Jodals auf die einzelnen Abteilungen des isolierten Herzens geprüft wurde, zeigten sie weiter, daß es im Sinus und den Vorhöfen, in geringerem Grade auch an der Atrioventrikular-Grenze gelegene Apparate sind, die durch das Gift in erster Linie gelähmt werden; wurde nur die Ventrikelspitze eines isolierten schlagenden Herzens der Vergiftung ausgesetzt, so schlug das Herz unverändert weiter, wurde das Präparat aber umgedreht und der Sinus in die Lösung gebracht, so trat der diastolische Stillstand ein. Bei der angewandten Concentration wirkte das Jodal somit nur auf die normale Ursprungsstätte der Reizerzeugung ein.

1) Liebreich, Das Chloralhydrat. 3. Aufl. Berlin 1871. S. 33.
2) Rajewski, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1870.
3) Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. XI. S. 1. 1879.

In einer neueren kritischen Arbeit „Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzbewegung“ untersucht Harnack [1]), wie weit es möglich sei, die oben geschilderten Tatsachen auch vom Standpunkte der myogenen Theorie aus zu erklären. Man würde dann zu der Annahme gezwungen, daß die der spontanen Reizerzeugung fähigen Muskelzellen des Sinus (und des Atrioventrikular-Trichters) durch Chloralhydrat ihre Fähigkeit einbüßten, Reize zu erzeugen, dabei aber ihre Anspruchsfähigkeit bewahrten, daß also eine Fähigkeit der betreffenden Muskelfasern völlig beseitigt wäre, während eine zweite Fähigkeit derselben Fasern durchaus intakt geblieben sei.

Harnack und Witkowski wandten zur Prüfung der Anspruchsfähigkeit nur den mechanischen Reiz am Ventrikel an. In der Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen besitzen wir nun eine erheblich genauere Methode zur Abstufung der Reize, die zur Untersuchung der Anspruchsfähigkeit der verschiedenen Herzabteilungen besonders von Engelmann ausgebildet worden ist. Ich untersuchte deshalb mittelst der Suspensionsmethode das Verhalten der einzelnen Herzqualitäten in der Chloralhydratvergiftung und prüfte insbesondere die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und des Sinus, indem ich die Schwellenwerte des künstlichen Reizes aufsuchte, durch welche sich in einem bestimmten Abstande von der vorangehenden Systole Extra-Contractionen des Ventrikels auslösen ließen.

An schwach kurarisierten Fröschen wurde der Ventrikel suspendiert. Das suspendierte Froschherz bedurfte etwas größerer Chloralhydratgaben, um in der gleichen Zeit zum Stillstand zu kommen. War durch vorherige Chloralgabe schon bedeutende Verlangsamung eingetreten und wurde das Herz dann suspendiert, so schlug es einige Zeit wieder rascher. Auch Herzen, die kurz vorher unter Chloralhydratwirkung zum Stillstand gekommen waren, begannen nach der Suspension meist wieder ziemlich frequent zu schlagen, um nach einiger Zeit erst wieder stillzustehen. Diese Unterbrechungen im typischen Verlaufe der Chloralwirkung müssen als Folge des Dehnungsreizes bei der Suspension angesehen werden. Da aber auch das suspendierte Herz nach Chloralhydrat langsamer und langsamer schlägt und da auch der Campher seine charakterische Gegenwirkung entfaltet, so erscheint das Präparat deshalb nicht weniger zur Untersuchung geeignet.

Zur Reizung dienten Öffnungsschläge eines Schlitteninduktoriums, das von einem Leclanché-Element gespeist wurde. In den primären Stromkreis wurde ein elektro-magnetisches Signal eingeschaltet, das die Reizungsmomente verzeichnete. In dem secundären

1) Harnack, Arch. f. Phys. 1904. S. 415.

Kreis befand sich ein Widerstand von 10000 Ohm, der eine möglichst große Unabhängigkeit der Stärke des secundären Stromes von dem mit veränderter Elektroden-Anlagerung sich ändernden Widerstande des Herzens sicherte (vergl. Engelmann, Bathmotrope Wirkungen der Herznerven, Arch. f. Phys. 1902, Suppl. S. 1). Als Elektroden benutzten wir bei Reizung des Ventrikels wiederholt dünne, den Bewegungen des Ventrikels folgende Lamettafäden, meist aber feine Platindrähte, die bis nahe an die Spitze isoliert waren. Als Maß für die Anspruchsfähigkeit diente der größte Rollenabstand, bei dem ein Öffnungsinduktionsschlag noch regelmäßig eine Extracontraction auslöste. Die in den Protokollen verzeichneten Reizstärken sind Stromeinheiten nach Kroneckers empirischer Aichung.

In allen Versuchen zeigte sich zunächst, daß die Anspruchsfähigkeit des Sinus — wie bekannt — eine wesentlich geringere ist als die der Kammer. Ferner ist hervorzuheben, daß die Anspruchsfähigkeit des normalen Herzens bei Anwendung der oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln auch bei längerer Beobachtungsdauer annähernd konstant blieb, auch bei eintretender Verschiebung der Elektroden, — eine für vergleichende Messungen durchaus notwendige Vorbedingung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Vagusreizung wurde bei den angewandten Reizstärken nie beobachtet.

Wir haben uns damit begnügt, die Chloralhydratwirkung am Froschherzen nur in so weit zu verfolgen, als es für den hier in Betracht kommenden Zweck, für die Aufklärung der Gegenwirkung des Camphers wünschenswert schien. Es muß weiterer Arbeit überlassen bleiben, die Veränderungen der einzelnen Qualitäten des Herzens bei der allmählichen Herabsetzung seiner Tätigkeit durch Chloralhydrat vollständiger zu beschreiben. Für eine Analyse unserer Campherversuche kommt es nur darauf an, festzustellen, inwieweit die Verlangsamung der Ventrikelpulse nach Chloralhydrat auf einer Störung in der Zuleitung der vom Sinus ausgehenden Impulse oder auf einer verminderten Anspruchsfähigkeit der Kammer für den zugeleiteten Reiz oder endlich auf einem allmählichen Erlöschen der Reizerzeugung beruht.

Prüft man im Beginn der Chloralwirkung, zu einer Zeit, die für die Analyse unserer Campherversuche noch nicht in Betracht kommt, die Wirkung von Öffnungsinduktionsschlägen, welche die Kammer in gleichen Abständen von der vorangehenden Systole treffen, so zeigt sich das Herz nach Eintritt der Chloralisierung nicht mehr so anspruchsfähig als vorher. Eine Reizstärke, die beim frequent schlagenden Herzen eben ausreichte, in der Diastole noch regelmäßig

eine Extrakontraktion auszulösen, ist in der Chloralwirkung im allgemeinen nicht mehr imstande, das Herz in gleichem Abstand von der letzten Systole zu einer Extrasystole zu veranlassen. Erst eine etwas höhere Reizstärke vermag dies. Zwingt man ferner das noch in normaler Frequenz schlagende Herz durch regelmäßig wiederholte, in etwas schnellerem als dem spontanen Rhythmus aufeinander folgende Minimalreize zu einer schnelleren Tätigkeit, so genügt nach der Chloralisierung wiederum die betreffende Reizstärke nicht mehr dazu, den gleichen Rhythmus zu erzeugen; es wird dann nicht mehr jeder der rasch aufeinander folgenden Reize durch eine Kontraktion beantwortet, es bedarf dazu nun höherer Stromstärke. Die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels im gleichen Momente nach der vorangehenden Systole nimmt also unter Chloralhydrat im Beginn der Vergiftung zweifellos ab. Auch das Leitungsvermögen vom Vorhof zum Ventrikel ist meistens herabgesetzt. Da im Beginn der Vergiftung meist auch eine deutliche Abnahme in der Leistung des einzelnen Herzschlags zu erkennen ist, während die Kontraktionsenergie im weiteren Verlaufe der fortschreitenden Verlangsamung oft ein sehr gleichmäßiges Verhalten bewahrt, so handelt es sich im ersten Stadium der Chloralwirkung um eine gleichsinnige Abnahme aller Herzfunktionen. Anders aber verhält sich das spätere Stadium, das uns wegen der Entstehungsursachen des Stillstands besonders beschäftigte. Die Kontraktilität bleibt dann lange Zeit eine gute, Leitungsvermögen und Anspruchsfähigkeit sind, wie gleich näher zu besprechen sein wird, erhalten und dennoch schreitet die Verlangsamung continuierlich bis zum Stillstand fort.

Mit dem Sinken der Anspruchsfähigkeit im Beginn der Chloralwirkung dürfte das Symptom der „Halbierung" zusammenhängen, das Harnack und Witkowski manchmal beobachtet haben, denn die Analyse der gleichen Erscheinung beim Antiarin durch Straub[1]) und beim Carpaïn durch Alcock und H. Meyer[2]) ergab, daß bei einer derartigen Verlängerung und Vertiefung der refraktären Periode endlich nur noch jeder zweite vom Vorhof anlangende Reiz den Ventrikel in seiner erregbaren Phase treffen kann. Aber auch die Verzögerung der Überleitungszeit vom Atrium zur Kammer kann, ähnlich wie es Alcock und H. Meyer für das Carpaïn gezeigt haben, an der Entstehung des Halbierungstakts beteiligt sein; denn die Leitungsgeschwindigkeit vom Vorhof zum Ventrikel nimmt auch in der Chloralhydratvergiftung ersichtlich ab.

Für den vorliegenden Fall kam es uns in erster Linie darauf

1) Straub, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 346. 1901.

2) Alcock u. H. Meyer, Engelmanns Archiv f. Physiologie. 1903. S. 225.

an, die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und des Sinus während der weiteren, dem Stillstand vorangehenden Verlangsamung und unmittelbar nach dem Chloralstillstand selbst zu prüfen. Es zeigte sich dabei, daß die Anspruchsfähigkeit bei dem langsam und mit großen Pausen schlagenden Herzen sehr bald nach Beendigung der vorhergehenden Herzrevolution eine ebenso große oder sogar größere ist als beim frequenter schlagenden Herzen unmittelbar vor der nächsten Systole. Wenn somit auch die Anspruchsfähigkeit der Herzteile, in gleichen, kurzen Abständen von der letzten Systole geprüft, im Laufe der Vergiftung etwas abnimmt, so erreicht sie doch im Verlauf der längeren Pausen des langsam arbeitenden Herzens bald wieder ihre volle Höhe, ja sie nimmt dann sogar Werte an die höher als am normal schlagenden Herzen sind, während die Verlangsamung des Herzschlags continuierlich fortschreitet. Wie der Ventrikel verhält sich der Sinus bei der Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen; während mit fortschreitender Vergiftung immer seltener spontane Kontraktionen entstehen, genügen die gleichen oder sogar geringere Schwellenwerte zur Erzeugung von Extrakontraktionen während der Pause. Ein Versuchsbeispiel mag dies Verhalten während des Stillstands illustrieren.

Versuch 8.

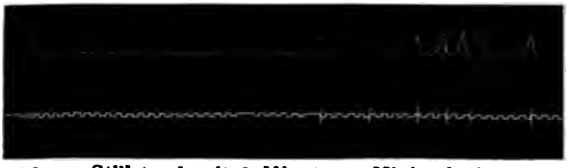
Anspruchsfähigkeit des Sinus vor und nach dem Stillstand. Prüfung mit Einzelreizen. Temporaria schwach curarisiert, Herz am Ventrikel suspendiert, Sinusreizung mit Platin-Elektroden.

Zeit	Frequenz	Wirksamer Minimalreiz in Einheiten	Bemerkungen
4 h. 35 m.			Injektion von 0,045 g Chloralhydrat.
4 h. 44 m.	52		
5 h. 40 m.	11	250	
5 h. 50 m.	Stillstand		
5 h. 52 m.	»	250	
5 h. 55 m.	»	150	
6 h. 02 m.	»	150	

Fig. 4.

Anspruchsfähigkeit des Sinus vor und nach dem Chloralstillstand. (Die künstlichen Reize sind durch senkrechte Striche in der Zeitschreibung markiert.)

) 5 h. 40 m. Herz schlägt spontan. Frequenz = 11 P. Minimalreiz = 250 Einh.



b) 5 h. 52 m. Stillstand seit 2 Minuten. Minimalreiz = 250 Einh.

c) 6 h. 2 m. Stillstand seit 12 Minuten. Minimalreiz = 150 Einh.

Erst nach länger andauerndem Herzstillstand nimmt die Anspruchsfähigkeit allmählich ab.

Als Resultat der Untersuchung ergibt sich demnach, daß sich Sinus und Ventrikel während der dem Chloralstillstand vorangehenden Verlangsamung des Herzschlags schon in ziemlich geringem Abstand von den seltenen spontanen Pulsen als ebenso anspruchsfähig, ja sogar als erregbarer erweisen, als bei weit rascherer Frequenz. Dennoch schlägt das Herz langsamer und langsamer. Auch nach dem Stillstand bleibt die Erregbarkeit gegenüber dem früher wirksamen Minimalreiz bestehen, ja die Anspruchsfähigkeit nimmt sogar weiter zu. Auch das Leitungsvermögen ist erhalten, der Ventrikel spricht auf jeden den Sinus treffenden Reiz an. Will man somit nicht die Annahme machen, daß sich das Herz den natürlichen Erregungsimpulsen gegenüber anders verhalte als gegen einen künstlichen Minimalreiz, so führt die Analyse zu dem schon von Harnack und Witkowski begründeten Ergebnis, daß die Verlangsamung des Froschherzens durch Chloralhydrat auf einer Schädigung der Reizerzeugung, der Stillstand auf ihrem Erlöschen beruht.

Mit wenigen Worten wollen wir noch auf die anscheinend paradoxe Steigerung der Anspruchsfähigkeit in der Chloralwirkung zurückkommen. Diese (positiv-bathmotrope) Wirkung war in vielen Fällen am Ventrikel und Sinus so beträchtlich, daß sie nicht auf Zufälligkeiten oder Fehlerquellen beruhen konnte. Eine solche Erhöhung der Anspruchsfähigkeit am langsam schlagenden resp. stillstehenden Herzen findet sich auch bei der von Engelmann untersuchten Wirkung der ersten Stanniusschen Ligatur auf die unterhalb gelegenen Herzteile. In diesem Falle hat Engelmann die gleiche Erscheinung aus dem Wegfall der negativ-bathmotropen Wirkung der Systole erklärt. Auch bei der Verlang-

1) Th. W. Engelmann, Engelmanns Archiv f. Physiologie. 1903. S. 505.

samung des Herzschlags durch Chloralhydrat scheinen die immer seltener werdenden Systolen das Herz anspruchsfähiger zu hinterlassen, als häufigere Energieentladungen.

Die Untersuchung hat uns ergeben, daß die Vergiftung des Herzens durch Chloralhydrat durch das allmähliche Erlöschen der Reizerzeugung in den automatischen Apparaten charakterisiert ist, einerlei, ob man die Ursache der Automatie in muskulären oder in nervösen Einrichtungen suchen will. Sicher ist die Kontraktilität und die Anspruchsfähigkeit noch wohl erhalten, wenn der Stillstand eingetreten ist. Dies gilt auch für die Sinusfasern. Schon Harnack und Witkowski haben aus dem Verhalten des Herzsinus gegen einen antiperistaltisch vom Ventrikel her zugeleiteten Reiz geschlossen, daß die Sinusfasern reizbar bleiben. Bei der genaueren Prüfung der Anspruchsfähigkeit auf eben wirksame Öffnungsinduktionsschläge konnten wir zeigen, daß der Sinus bald nach jeder Herzrevolution seine normale Anspruchsfähigkeit wieder gewinnt und sogar für geringere Schwellenwerte reizbar sein kann als vorher. Es handelt sich also sicher um eine verschiedene Beeinflussung von Reizerzeugung und Reizbarkeit im Sinusgebiete. Harnack[1]) hat, wie schon erwähnt, auf die Schwierigkeiten aufmerksam gemacht, die aus dieser Tatsache einer Auffassung erwachsen, welche die beiden Funktionen den gleichen Muskelzellen zuschreiben wollte. Doch ist der Befund nicht geeignet, zwischen neurogener und myogener Theorie der Herztätigkeit zu entscheiden. Denn auch Engelmann[2]), der bei der Vagusreizung einen analogen Fall — Reizbarkeit der Sinusfasern bei Hemmung der Reizerzeugung — festgestellt hat, mußte vom Standpunkte der myogenen Theorie aus die Annahme machen, daß im Sinusgebiete andere Teilchen „reizerzeugend" und andere „reizbar" sind. Vom Standpunkte der neurogenen Theorie aus ist dies selbstverständlich.

Wir haben nun noch kurz die Veränderungen zu beschreiben, welche die einzelnen Herzfunktionen unmittelbar vor oder während des Chloralstillstands durch Campher erfahren. Am suspendierten Herzen wurde mit Campher gesättigte Kochsalzlösung vorsichtig auf das Herz getropft und die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel während der darauf folgenden Beschleunigung und Verstärkung der Herzschläge, resp. nach dem Wiederbeginn der Pulsationen geprüft. Kontrollversuche zeigten, daß vorsichtige Benetzung mit

1) E. Harnack, Engelmanns Archiv für Physiologie. 1904.

2) Th. W. Engelmann, Engelmanns Archiv für Physiologie. 1903. S. 109.

reiner Kochsalzlösung die Anspruchsfähigkeit nicht ändert. Aber auch die Campher-Kochsalzlösung steigerte niemals die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel, während die Pulse beschleunigt wurden. Das Leitungsvermögen wird durch Campher verbessert, die Überleitungszeit vom Vorhof zum Ventrikel wird verkürzt. Vor allem aber entstehen die Reize im Sinusgebiete wieder rascher. Im folgenden Versuch 9 sei ein Beispiel für diese Beobachtungen angeführt; die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels blieb in diesem Falle nach der Applikation des Camphers unverändert, obgleich das durch Chloralhydrat fast völlig zum Stillstand gekommene Herz wieder zu schnellem und regelmäßigem Schlagen gebracht wurde.

Versuch 9.

Anspruchsfähigkeit des Ventrikels am chloralisierten Herzen vor und nach Campherapplication.

Zeit	Bemerkungen	Wirksamer Minimalreiz
11 h. 0 m.	0,025 g Chloralhydrat in den Lymphsack.	
12 h. 45 m.	Herz steht diastolisch still.	
12 h. 50 m.	Suspendiert. Nach der Suspension 1—2 Kontraktionen in der Minute.	
	Reizung des Ventrikels mit Lametta-Elektroden.	150
1 h. 0 m.	Campherkochsalzlösung auf das Herz gebracht. Dasselbe beginnt sogleich ziemlich schnell und regelmäßig zu schlagen.	
	Anspruchsfähigkeit geprüft.	150
1 h. 20 m.	Das Herz schlägt dauernd ziemlich frequent weiter.	
	Anspruchsfähigkeit wiederholt geprüft.	150

Es läßt sich somit nachweisen, daß die Beschleunigung und Verstärkung der Pulse am chloralisierten Herzen respective die Aufhebung des Stillstands durch Campher jedenfalls ohne eine gleichsinnige Änderung der Anspruchsfähigkeit zustande kommt; die Anspruchsfähigkeit bleibt entweder gleich, oder sie nimmt etwas ab, niemals wird sie verbessert. Da auch der Sinus nach Campher wieder schneller schlägt, ohne dabei für den elektrischen Reiz anspruchsfähiger zu werden, und da wir gezeigt haben, daß der Stillstand nach Chloralhydrat auf einem Erlöschen der Reizerzeugung beruht, Campher aber imstande ist, das stillstehende Herz wieder zu neuem Schlagen zu bringen, so folgt aus diesen Beobachtungen, daß der Campher auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen wirkt. Indem der Campher die Reizerzeugung anfacht, wirkt er dem lähmenden Gifte direkt entgegen. Die Lähmung der Reizerzeugung durch Chloralhydrat wird

durch eine antagonistische Erregung vom gleichen Angriffspunkte aus aufgehoben.

Die Resultate der Untersuchung lassen sich kurz in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Der Campher ist imstande, das durch Chloralhydrat stark verlangsamte Froschherz zu schnellerer Tätigkeit und zugleich zu vermehrter Arbeitsleistung zu veranlassen. Dieser Erfolg zeigt sich sowohl am Herzen in situ als am künstlich gespeisten isolierten Froschherzen.
2. Auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz wird häufig durch Campher zu neuer Tätigkeit angeregt.
3. Der Chloralstillstand des Froschherzens beruht auf einem Erlöschen der Reizerzeugung bei erhaltener Anspruchsfähigkeit und Reizleitung. Der Wiederbeginn der Pulsationen nach Campher kommt durch eine Wirkung auf die Reizerzeugung zustande.

Die in der vorangehenden Arbeit von E. Seligmann mitgeteilten Beobachtungen, daß der Campher mit Sicherheit das Flimmern des überlebenden Warmblüterherzens aufhebt und gelegentlich auch am normal schlagenden Herzen eine Verstärkung der Kontraktionen veranlaßt, ergaben neue Anhaltspunkte für eine Herzwirkung des Mittels. Hält man damit die seit langer Zeit bekannte Aufhebung des Muskarinstillstands am Froschherzen und die Ergebnisse dieser Mitteilung zusammen, daß der Campher die durch ein lähmendes Gift geschwächte Herztätigkeit wieder verstärkt und den Chloralstillstand aufhebt, so ergibt sich der Schluß, das der Campher als ein Herzmittel anzusehen ist.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen.

Von

Dr. Ernst Otto.

In den Arbeiten über das Verhalten von Lösungen im Magen begegnen wir zwei verschiedenen Forschungsrichtungen. Die eine beschäftigt sich hauptsächlich mit der Frage, inwieweit findet überhaupt eine Mengen- und Concentrationsveränderung einer in den Magen gebrachten Flüssigkeit statt, die zweite behandelt das Thema, inwieweit sind an den Concentrationsveränderungen vitale, inwieweit physikalische Prozesse beteiligt. Die erstgenannten Untersuchungen stammen besonders von Tappeiner (1)*), Hay (2), Brandl (3), Hirsch (4), von Mering (6) und Moritz (7), während die zweite Frage sich in den Arbeiten von Roth und Strauß (11), Pfeiffer und Sommer (12) und Bönninger (13) behandelt findet.

Hay (2) experimentierte mit Glaubersalzlösungen von verschiedenen Concentrationen, teils an normalen Katzen, die 24 Stunden gehungert und gedurstet hatten, teils an Katzen, denen Pylorus und Oesophagus unterbunden waren. Seine Untersuchungen ergaben, daß Salzlösungen von höherer Concentration im Magen eine Verdünnung erfahren, daß diese Verdünnung sich jedoch nach Unterbindung des Oesophagus in sehr mäßigen Grenzen hält, und daß endlich auch hochconcentrierte Salzlösungen in den Darm übertreten können.

Die Resorptionsverhältnisse des Magens haben dann Tappeiner (1) und Brandl (3) untersucht. Tappeiner kam dabei zu dem Ergebnis, daß nach Pylorus-Unterbindung und Einführung von wässrigen Zucker- und Pepton-Lösungen mit der Schlundsonde nur

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

sehr geringe Resorption stattfindet, daß weiter die nach Verlauf von 3—3½ Stunden wiedergefundene Flüssigkeitsmenge die ursprüngliche, infolge von Sekretion der Magenwand, übertrifft. Brandl untersuchte ebenfalls nach Abschluß des Pylorus den Einfluß verschiedener Concentrationen auf die Resorption und fand, daß die Resorption von Zucker, Pepton und Jodnatrium aus wässrigen Lösungen erst bei bestimmten Concentrationsgraden einen nennenswerten Betrag erreicht. Die nötigen Concentrationen waren im Vergleich zu denen der Körpersäfte verhältnismäßig hoch. Die Resorption nahm ungefähr proportional der Concentration bis zu einem gewissen Maximum zu. Des weiteren fand er starke Sekretion in den Magen, die in ihrer Menge abhängig war von der Art und von der Concentration der Lösung.

Die späteren Untersuchungen beginnen mit der von Hirsch (4) und dann von v. Mering (6) nachgewiesenen Tatsache, daß bei Hunden mit Duodenalfisteln in den Magen gebrachtes reines Wasser diesen wieder verläßt, ohne in nennenswertem Maße an Menge zu gewinnen oder zu verlieren. v. Mering fand dann ebenfalls eine geringe Resorption von Zucker und Pepton aus wässrigen Lösungen, die mit steigender Concentration zunahm. Je concentrierter die eingeführte Lösung war, desto mehr Wasser wurde dabei in das Magenlumen ausgeschieden, v. Mering kam zu dem Schlusse, daß die Resorption im Magen im Gegensatz zu der des Darms an Diffusionsprozesse erinnere. Doch sprechen seine Versuche dafür, daß jedenfalls im Magen keine Isotonie erreicht wird. Was im besonderen den einen veröffentlichten Versuch anbelangt, den er mit Kochsalzlösung anstellte, so war dessen Verlauf folgender: ein Hund erhielt 400 ccm 7,5 proz. Kochsalzlösung, aus der Fistel flossen innerhalb 50 Minuten 787 ccm ab, die Concentration nahm von 4,8 Proz. in den ersten 190 ccm (0—20. Minute) bis auf 2,3 Proz. in den letzten 50 ccm (35—50 Minute) ab. Von 30 g Kochsalz waren 7 g resorbiert worden. Freilich läßt sich gegen diesen Versuch einwenden, daß die angewandte Concentration die der Körpersäfte in einem solchen Maße übertraf, daß die Verdünnung auf die Salzconcentration des Blutes aus diesem Grunde unmöglich war; denn es hätten dazu über 2 Liter Wasser in den Magen ausgeschieden werden müssen.

Moritz (7) konnte am Menschen nachweisen, daß reines Wasser und schwache Kochsalzlösungen den Magen rasch und ohne eine wesentliche Salzsäuresekretion hervorzurufen, wieder verlassen. Auch Hirsch hatte schon gezeigt, daß 0,35—1 proz. Sodalösungen den Magen ebenso schnell durcheilen wie reines Wasser.

Die angeführten Ergebnisse können also dahin zusammengefaßt werden, daß die Resorption gelöster Substanzen im Magen erst bei einer gewissen Concentrationsschwelle beginnt, während gleichzeitig eine Sekretion in den Magen statt hat. Von diesen Grundlagen ausgehend, unternahmen es Roth und Strauß (11), festzustellen, inwiefern bei den Concentrationsveränderungen physikalische und inwiefern vitale Vorgänge beteiligt seien. Aus ihren Versuchen, die sie an Menschen anstellten, denen verschiedene Flüssigkeiten per os gegeben und nach verschiedenen Zeiten der Magen ausgehebert wurde, ziehen sie folgenden Schluß: Zwischen den im Magen befindlichen Lösungen und dem Blute findet ein osmotischen Gesetzen folgender Molekularaustausch statt, der auf die Herstellung der Isotonie zwischen Mageninhalt und Blut hinzielt. Das Zustandekommen der Isotonie wird aber verhindert durch die Absonderung eines hypotonischen Verdünnungssekrets von der Magenwand. Dieses Verdünnungssekret ist im stande, den Gefrierpunkt einer isotonischen Lösung von ungefähr $\Delta = -0{,}56^0$ auf $\Delta = -0{,}50^0$ bis $-0{,}36^0$ herabzusetzen, Es werden also hypertonische und schwach hypotonische Lösungen bis zu diesem Grade verdünnt, während stark hypotonische Flüssigkeiten und destilliertes Wasser in der Weise beeinflußt werden sollen, daß die von ihnen nach dem Blute hin gerichtete Wasserströmung durch diese Verdünnungssekretion überkompensiert wird. Die Frage, über die die Untersuchungen von Roth und Strauß keinen Aufschluß geben, ist die, welche Salzconcentrationen vom Magen in den Darm entlassen werden. Da sie selbst angeben, daß das Bild ihrer Untersuchungen verwischt würde durch die motorische Tätigkeit des Magens, so zeigen ihre Ergebnisse nur an, welche Concentrationsveränderung der bei der Ausheberung noch vorhandene Rest der ursprünglich eingeführten Flüssigkeit erfahren hat. So braucht der Verlust an Molekülen, den z. B. hypertonische Salzlösungen im Magen erfahren, durchaus nicht allein durch Diffusion entstanden zu sein, sondern es kann schon ein Teil mit höherer Concentration in den Darm entleert sein, während eine starke Sekretion in den Magen den Prozentgehalt des Restes an ursprünglichen Lösungsbestandteilen so verringert, daß Diffusion oder Resorption vorgetäuscht wird.

Auch Pfeiffer (12) nimmt eine im Magen stattfindende Verdünnungssekretion an, infolge deren der Mageninhalt auf die niedrige Concentration von $\Delta = -0{,}45^0$ eingestellt werden soll. Eine physikalische Erklärung dieser Kräfte vermag er nicht zu geben.

Im Gegensatz zu den genannten Untersuchern kommt Bön-

ninger (13) auf Grund seiner Versuche an Hunden nach Pylorus- und Cardia-Unterbindung zu dem Schlusse, daß im Magen eine nur sehr langsam vor sich gehende Concentrationsveränderung stattfinde, und unter normalen Verhältnissen eine stärker sich bemerkbar machende Verdünnung auf verschlucktem Speichel beruhe. Denn der Speichel ist eine stark hypotonische Flüssigkeit.

Die Frage nach dem Verhalten von Lösungen im Magen ist demnach auf Grund der vorliegenden Ergebnisse als soweit geklärt zu betrachten, als feststeht, daß

1) im Magen aus concentrierteren Lösungen eine Resorption der gelösten Molekülе vor sich gehen kann,

2) eine Flüssigkeitsausscheidung in den Magen stattfinden kann, und

3) auch Salze usw. ins Mageninnere abgeschieden werden können, während

4) Wasser im Magen nicht in nennenswerten Mengen resorbiert wird.

Dagegen ist es nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich, sich ein Bild darüber zu machen, welche Bedeutung diese Vorgänge für das Verhalten von verschieden concentrierten Flüssigkeiten im ganzen Magendarmkanal haben. Während es nach den älteren Untersuchungen schien, als ob im Magen nur geringe Concentrationsänderungen der eingeführten verdünnten oder concentrierten Lösungen statthätten, und demnach dem Darm die Hauptarbeit zufiele, die Lösungen isotonisch zu machen, mußte aus den neueren Arbeiten der Schluß gezogen werden, daß Lösungen verschiedener Concentration vom Magen an den Darm als völlig oder nahezu isotonisch abgegeben werden. Es ist also die Frage offen, inwieweit der Magen als Schutzvorrichtung für den Darm in Betracht kommt gegenüber den Schädigungen durch Lösungen von differenter Concentration.

Diese Frage ist aber auch für die Betrachtung der Darmresorption von prinzipieller Wichtigkeit. Wir wissen durch die Untersuchungen von O. Cohnheim (10) und Weymouth Reid (5), daß bei der Resorption nicht zu concentrierter Lösungen die Darmwand für Wasser in der Richtung nach dem Lumen sehr schwer durchgängig ist und daß dieser Widerstand gegen Wasseraustritt ins Darmlumen erst bei höheren Concentrationen der zu resorbierenden Lösungen durchbrochen wird. Funktioniert nun der Magen in der angedeuteten Weise als Schutzorgan, so wird unter physiologischen Verhältnissen ein solcher Wasserstrom ins Darmlumen nie statthaben.

Werden aber noch stark concentrierte Lösungen in das Duodenum ergossen, so muß eine Wasserausscheidung in den Darm zu ihrer Verdünnung eintreten und diese also ein physiologischer Vorgang sein. Speziell für das Verhalten von abführenden Salzen im Darm war, wie Magnus (14) betont hat, die Aufklärung dieser Verhältnisse von Wichtigkeit, und ich habe es daher auf Anregung von Herrn Professor Magnus unternommen, diese Frage am Hunde zu untersuchen.

Methoden.

Die Untersuchungen wurden an einem ca. 20 kg schweren Hunde mit Duodenalfistel ausgeführt. Vorbedingung für ihre Zuverlässigkeit war, daß Magen und Darm des Tieres dauernd in bestem Gesundheitszustand waren. Es wurde deshalb die Fistel nach dem Verfahren von Pawlow-Dastre (9) angelegt, wobei eine Dauercanüle seitlich durch die Bauchwand nach außen geleitet wurde, während der mediane Bauchschnitt linear vereinigt wurde. Die Operation, welche Herr Professor Cohnheim im physiologischen Institut ausführte, verlief glatt, und die Wunde heilte ohne jeden Zwischenfall. Die Canüle war durch einen Kork verschlossen, Das Tier befand sich danach in bester Verfassung, hatte stets normale Verdauung, keine Störungen der Magentätigkeit, und nahm stark an Gewicht und Umfang zu. Es wurde abwechselnd mit Fleisch und gemischtem Futter ernährt.

Im Verlauf der Untersuchungen wurde dem Hunde noch eine Pawlowsche Speichelfistel am Mundboden (Ductus Bartolinianus und Whartonianus) angelegt.

Nach Abschluß der hier geschilderten Experimente ging das Tier nach einer Oesophagotomie zu Grunde. Die Sektion ergab, daß die Fistel 7 cm unterhalb des Pylorus lag. Der Ductus choledochus und der obere Pancreasgang mündeten 3 cm unterhalb des Pylorus, also oberhalb der Fistel. Ein Fehler für die Untersuchungen wurde dadurch deshalb nicht bedingt, weil man sofort an der gelben galligen Farbe und der zähen Konsistenz der aus der Fistel ausfließenden Flüssigkeit erkannte, wann Galle ausgeschieden ward. Oberhalb der Fistel bestand keine Dilatation des Darmes, die Schleimhaut des Magens und Duodenum hatte normale Beschaffenheit.

Bei den einzelnen Versuchen bewährte sich folgender Modus: Der Hund erhielt ungefähr 24 Stunden vor Beginn eines Versuches zum letzten Male Futter (rohes Rindfleisch), meist morgens um 8 Uhr. Nachmittags 5 Uhr wurde ihm dann der Magen bei geöffneter Fistel ausgespült, indem der Hund teils selbst Wasser soff, teils solches

it der Schlundsonde erhielt. Die ausfließende Flüssigkeit reagierte erst noch häufig sauer und gab Biuretreaktion. Die Spülung urde fortgesetzt, bis der Ausfluß als rein zu bezeichnen und die ngeführte Wassermenge wieder erhalten war. Danach bekam das er keine Nahrung weiter; der Magen war dann am andern Mor- n leer. Zu den Versuchen selbst wurde der Hund auf einem sche aufgestellt und dann zuerst die Fistel geöffnet, wobei sich ts einige ccm einer galligen Flüssigkeit, die sich offenbar im ntülenlumen angesammelt hatte, entleerten, während dann meist r noch wenige Tropfen ausflossen, deren Menge in einer bestimm- n Zeit gemessen wurde. Um sicher zu sein, daß alle Flüssigkeit s der Fistel abfloß und nicht ein Teil in das Jejunum gelangte, hrten wir anfänglich von der Fistel aus in den abführenden Teil s Duodenum einen Ballon aus Condomgummi ein, der aufgeblasen urde. Doch hat sich diese Vorkehrung als überflüssig erwiesen. ir erhielten z. B. (Versuch IV) bei der Einführung von 190 ccm 25 proz. $MgSO_4$-Lösung aus der Fistel ohne Einführung des Ballons % , d. h. bei Berücksichtigung der Fehlergrenzen die Gesamtmenge s eingeführten Salzes zurück.

Zur Einführung in den Magen kamen destilliertes Wasser und gSO_4-Lösungen. Letztere wurden hergestellt durch Verdünnung ner Stammlösung, deren Gehalt auf 28,5 % $MgSO_4$ analysiert war. er Salzgehalt dieser Lösungen wurde jedesmal mittels der Gefrier- nktsmethode kontrolliert.

Die Flüssigkeiten wurden dem Hunde mit der Schlundsonde ngeführt und der Ausfluß aus der Fistel, welcher schußweise er- lgte, in einzelnen Portionen aufgefangen. Wenn die Schüsse auf- hört hatten und nur noch Galle und spärlich Schleim (oft nach- eislich von verschlucktem Speichel herrührend) aus der Fistel kam, ßen wir eine Magenspülung folgen, um die im Magen noch etwa rückgebliebenen Reste von Salz wieder zu gewinnen. Die aus- eßende Menge wurde bestimmt und nachher wie die übrigen rtionen auf ihren Salzgehalt analysiert.

Nach Abschluß des Versuchs bekam der Hund Fleisch, das er ts gierig fraß, und blieb dann einige Tage in Ruhe, damit eine hädigung des Magens durch zu starke Häufung der Versuche ver- ieden wurde.

Um ein Urteil über die Menge der Speichelsekretion zu gewin- n, wurde an der Speichelfistel ein Glastrichter mittelst Mendelejew- hen Kittes angebracht, an welchem Gläschen zum Auffangen des peichels angehängt werden konnten (Pawlow).

Die aus der Duodenalfistel erhaltenen einzelnen Portionen wurden dann weiterhin mittelst des Beckmannschen Thermometers auf ihren Gefrierpunkt untersucht. Es wurde ihre Reaktion mit Lakmus und Kongopapier, ihr Aciditätsgrad durch Titration mit $^1/_{20}$ Normalnatronlauge festgestellt. Schließlich wurde ihr Gehalt an Magnesiumsulfat ebenso wie der der Spülflüssigkeit gewichtsanalytisch als Magnesiumpyrophosphat ermittelt.

Versuchsergebnisse.

Es wurden im ganzen 8 Versuche angestellt, und zwar 2 mit destilliertem Wasser, die übrigen mit Magnesiumsulfatlösung, und zwar einer mit 2,85 proc. (hypotonischer), einer mit 3,25 proc. (isotonischer), zwei mit 7,1 proc. (hypertonischer) und zwei mit 14,25 proc. Lösung.

1. Versuche mit destilliertem Wasser.

Versuch I. (9. Mai 1904.) Der Hund hatte 22 Stunden gehungert; der Magen war in diesem Versuche nicht vorher ausgespült worden. Aus der Fistel tropften in 5 Minuten ca. 5 ccm einer alkalischen, gallig gefärbten Flüssigkeit. Der Ballon wurde eingeführt. Der Hund erhielt 200 ccm destillierten Wassers von Zimmertemperatur.

Protokoll I.

Eingeführt: 200 ccm destillierten Wassers.

Zeit	Menge in ccm	Zahl der Schüsse	Δ	Reaktion	Bemerkungen
0—3′	13,0	3	—0,381°	sauer	
3—5′	13,0	4	—0,317°	"	
5—6′	9,5	3	—0,288°	"	
6—10′	70,5	14	—0,230°	"	
10—15′	45,0	13	—0,195°	"	Ballon wieder aufgeblasen.
15—20′	58,0	21	—0,175°	"	
20—25′	49,0	17	—0,240°	"	Galle beigemengt.
25—30′	14,0	—	—0,395°	alkal.	Keine Schüsse; viel Galle.
30—35′		—		neutral	" " " "
Summe:	258				

In 25 Minuten (bis zum letzten Schuß) waren 258 ccm entleert worden.

Versuch II. (18. Juni 1904.) Der Hund hatte 24 Stunden gehungert, war ausgespült worden. Kein Ballon. Ausfluß aus der Fistel: in 5 Min. 0,5 ccm. Der Hund erhielt 190 ccm Aqua dest.

Protokoll II.

Eingeführt: 190 ccm destillierten Wassers.

Zeit	Menge in ccm	Zahl der Schüsse	Δ	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
0—3′	28,0	7	—0,09°	sauer	0,003	Erst Tropfen, nach 1 Min. 1. Schuß.
3—8′	90,0	18	—0,057°	"	0,005	Gallig tingiert.
8—13′	75,0	23	—0,106°	"	0,009	Schüsse manchmal gallig, zuweilen Galle in Tropfen
13—18′	—	—	—	neutral	—	Galle in Tropfen.
18—28′	—	—	—	"	—	Galle und Schleim (Speichel).
Summa: 193						

Die beiden Versuche zeigen übereinstimmend, daß in den Magen ingeführtes Wasser in diesem nicht isotonisch gemacht, sondern als ehr stark hypotonische Flüssigkeit an den Darm abgegeben wird. n dem ersten Versuche, vor welchem der Hund nicht ausgespült orden und wo also wahrscheinlich auch der Magen nicht ganz leer ar, sieht man, wie zuerst das austretende Wasser eine höhere, allmählich immer abnehmende Salzconcentration hatte. Es haben vermutlich die zuerst durchtretenden Schüsse sich mit dem Rest des Mageninhaltes vermischt, während zum Schluß eine solche Vermischung nicht mehr oder nur noch in geringem Grade statthatte. Nach 15 Minuten hatte das in den Darm tretende Wasser eine Concentration von Δ — — 0,175°.

In dem zweiten Versuche, in dem der Magen vorher ganz leer war, ist nach 3—8 Minuten der Gefrierpunkt des in den Darm tretenden Wasser — 0,057° und nach 8—13 Minuten auch erst — 0,1°.

Es lehren also beide Experimente, daß reines Wasser n nur wenig verändertem Zustande an den Darm abgegeben wird. Wie in den Versuchen von Moritz zeigt sich auch ier, daß das Wasser durch den leeren Magen (Versuch II) wesentlich schneller durchgeht, als wenn noch Mageninhalt vorhanden ist Versuch I).

In dem zweiten Versuche war die Flüssigkeitsmenge im Magen kaum vermehrt. In dem ersten hatte sie stark zugenommen, doch war hier der Magen vorher nicht leer. Geringe saure Reaktion trat beide Male auf.

2. Versuch mit schwach hypotonischer Lösung.

Versuch III. (16. Mai 1904). Der Hund hatte 21 Stunden gehungert. Der Magen war vor dem Versuch nicht ausgespült worden. Der Ballon wurde eingeführt. Nach Öffnen der Fistel floß fortgesetzt Flüssigkeit ab, abwechselnd saure Schüsse, alkalische Tropfen und Galle. Die Gesamtreaktion war sehr schwach sauer. Die Menge betrug in 5 Minuten 8 ccm; nach einer halben Stunde in 5 Minuten 14 ccm; die Gesamtmenge in einer halben Stunde ca. 80 ccm. Aus der Speichelfistel floß nichts. Der Hund erhielt 200 ccm einer 2,85 proz. $MgSO_4$-Lösung. Schon während des Eingebens spritzen aus der Fistel 3 größere Schüsse.

Protokoll III.

Eingeführt: 200 ccm 2,85 proc. $MgSO_4$-Lösung mit 5,7 g. $MgSO_4$. $\Delta = -0{,}525^0$.

Zeit	Menge in ccm	Zahl der Schüsse	Δ_1	% $MgSO_4$	Δ_2 einer Lösung von nebenstehend $MgSO_4$ Gehalt	$\Delta_1 - \Delta_2$	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
30—0′	79	—	-0,633°	—	—	—	kaum sauer	—	Ausfluß aus dem Magen vor Einführung der Lösung.
0—2′	45,5	3	-0,578°	?	—	—	sauer	0,107	Erst noch reiner Mageninhalt, dann 3 Schüsse $MgSO_4$.
2—3′	35	2	-0,565°	2,08	-0,37°	0,198°	"	0,08	
3—5′	98	8	-0,572°	2,18	-0,39°	0,182°	"	0,07	
5—10′	27	x	-0,565°	1,24	-0,21°	0,355°	"	0,06	x = Anzahl kleinerer Schüsse.
10—20′	29,5	—	-0,567°	—	—	—	"	0,045	Kongopapier keine Bläuung.
Summe: 235,0									

Der Hund befand sich in diesem Versuche noch in voller Verdauung, der Magen war also nicht leer. Der Mageninhalt, wie er in der Vorperiode an den Darm abgegeben wurde, hatte einen Gefrierpunkt (— 0,63°), der dem des Hundeblutes gleichkommt. Es hat also selbst am Ende der Verdauung eine Einstellung des Mageninhaltes auf eine hypotonische Concentration (Roth und Strauß, Pfeiffer) nicht stattgefunden. Die schwach hypotonische Lösung ($\Delta = -0{,}525^0$), welche in den Magen eingeführt wurde, vermischte sich mit dem Mageninhalt und wurde in einer Concentration an den Darm abgegeben, welche zwischen beiden in der Mitte liegt (—0,57°). Von einer zunehmenden Verdünnung während des Versuches war nichts zu sehen.

Bemerkenswert ist, daß diese nahezu isotonische Flüssigkeit schneller in den Darm eintrat, als in den früheren Versuchen das destillierte Wasser. Dabei war der Magen nicht einmal leer. Nach 5 Minuten war bereits die Hauptmenge aus dem Magen ausgetreten. Die einzelnen Schüsse waren auch erheblich größer. Bei Aqua dest. förderten sie 2—5 ccm, in diesem Versuch dagegen bis zu 18 ccm.

Da in diesem Versuche zum Schluß noch keine Magenspülung vorgenommen war, läßt sich über eine etwaige Resorption von $MgSO_4$ nichts aussagen.

3. Versuche mit isotonischer Lösung.

Versuch IV. (21. Juni 1904). Der Hund hatte 24 Stunden gehungert, war ausgespült worden. Kein Ballon. Ausfluß aus der Fistel in 5 Minuten = 1,6 ccm, sauer. Einspritzung von 190 ccm 3,25 proz. $MgSO_4$-Lösung.

Protokoll IV.

Eingeführt: 190 ccm 3,25 proc. $MgSO_4$-Lösung mit 6,175 g $MgSO_4$.
$\Delta = -0{,}607^0$.

Zeit	Menge in ccm	Schüsse	$\Delta_{(1)}$	% $MgSO_4$	$\Delta_{(2)}$ einer Lösung von nebenstehend. $MgSO_4$-Gehalt	$\Delta_{(1)} - \Delta_{(2)}$	$MgSO_4$ g	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
0—1′	18,5	2	-0,624°	3,144	0,57°	0,054°	0.581	sauer	0,0016	
1—3′	125,0	8	-0,646°	2,96	0,55°	0,096°	3,7	"	0,0006	
3—7′	36,0	8	-0,643°	2,69	0,49°	0,153°	0,979	"	0,0006	5. Min. Schleim.
7—16′	30,0	—	-0,580°	1,566	0,27°	0,31°	0,469	"	0,0005	Nur Schleim; von 10. Min. ab etwas Galle; dann Galle in Tropfen.
Summe: 209,5										
16′ Spülg.: 245 ccm		—	0,100	—	—	0,245	—	—		
						Summe: 5,974				

Von den eingeführten 6,175 g $MgSO_4$ wurden 5,974 g wieder gewonnen = 97 Proc. Eine nennenswerte Resorption hatte somit nicht stattgefunden.

Der Flüssigkeitszuwachs, den die eingeführte Lösung im Magen erfuhr, betrug 20 ccm. In den ersten 7 Minuten waren schon 180 ccm, also fast die ganze Menge, entleert worden. Der Gefrierpunkt der Lösung war dabei nicht heruntergegangen, wie nach Roth und Strauß zu erwarten gewesen wäre, sondern eher etwas gestiegen ($\Delta_{(1)}$). Trotzdem hatte der procentige $MgSO_4$-Gehalt ständig abge-

nommen. Da, wie erwähnt, eine Resorption von $MgSO_4$ in diesem Versuche nicht stattfand, so muß Flüssigkeit im Magen dazu gekommen sein, und zwar zunächst eine etwa isotonische Flüssigkeit. Berechnen wir nun, wie groß die Gefrierpunktserniedrigung ($\Delta_{(2)}$) einer Magnesiumlösung ist, die dem analytisch gefundenen $MgSO_4$-Werte entspricht, so gibt $\Delta_{(1)}-\Delta_{(2)}$ die Menge der in der austretenden Flüssigkeit vorhandenen anderen Molekülе. Man sieht, daß der Wert ständig ansteigt, d. h. daß mit der abgeschiedenen Flüssigkeit noch osmotisch wirksame Salze in den Magen ausgeschieden werden. Es illustrieren also die sinkenden Procentzahlen für $MgSO_4$ und die steigenden Werte für ($\Delta_1-\Delta_2$) denselben Vorgang, die Sekretion einer isotonischen Flüssigkeit in den Magen.

Nach der fünften, besonders nach der siebenten Minute kommt aber noch etwas zweites hinzu, das Auftreten von verschlucktem Speichel, kenntlich an dem schaumigen Schleim, der aus der Duodenalfistel herauskommt. Durch diese hypotonische Flüssigkeit wird nun sofort der Gefrierpunkt auf $-0{,}58^0$ heruntergedrückt, der procentige $MgSO_4$-Gehalt sinkt weiter und $\Delta_{(1)}-\Delta_{(2)}$ erreicht den höchsten Wert.

Dieser ganze Vorgang spielt sich rasch ab. Das Maximum des Flüssigkeitsaustritts liegt 1—3 Minuten nach der Zufuhr. Die Einzelschüsse fördern bis zu 15 ccm. In diesem Experiment mit isotonischer Flüssigkeit wurde der schnellste Durchtritt in den Darm in der ganzen Versuchsreihe beobachtet[1]).

Das Ergebnis der beiden Versuche (II und IV) ist demnach dies:

Isotonische Lösungen und Lösungen, deren Concentration der Isotonie nahe steht, verlassen den Magen rascher, als destilliertes Wasser und erfahren im Magen in ihrer Gesamtconcentration keine nennenswerte Änderung.

4. Versuche mit hypertonischen Lösungen.

Versuch V. (31. Juni 1904.) Der Hund hatte 24 Stunden gehungert, der Magen ist ausgespült worden. Der Ballon wurde eingeführt, der aus der Speichelfistel sich entleerende Speichel aufgefangen. Aus der Duodenalfistel kamen in 5 Minuten nur wenige Tropfen, aus der Speichelfistel 0,35 ccm. Beim ersten Einführen der Sonde würgte der

1) Es ist dies meines Wissens der erste Versuch, in dem ein vollständiger quantitativer Überblick über sämtliche Vorgänge beim Einbringen von Salzlösungen in den intakten Magen unter relativ normalen Verhältnissen erreicht wurde. Es ist dies dadurch ermöglicht, daß es sich um die Lösung eines körperfremden Salzes handelt, von welchem nichts resorbiert wurde.

Hund stark, nach 3 Minuten gelang dann das Einführen gut. Der Hund erhielt 100 ccm einer 7,1 proz. $MgSO_4$-Lösung.

Protokoll V.

Eingeführt: 100 ccm 7,1 proc. $MgSO_4$-Lösung mit 7,1 g $MgSO_4$. $\Delta = -1{,}225^0$.

Zeit	Menge in ccm	Schüsse	$\Delta_{(1)}$	% MgSO	$\Delta_{(2)}$ einer Lösung von nebenstehend. $MgSO_4$-Gehalt	$\Delta_{(1)} - \Delta_{(2)}$	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
0—2′	13	1	-1,020°	4,13	-0,75°	0,270°	sauer	—	Nach d. 1. Schuss nur Tröpfeln. Wenig Galle.
2—8′	14	7	-0,978°	—	—	—	schwach sauer	—	Intensiv gallige Färbung.
8—14′	17,5	8	-0,954°	3,47	-0,68°	0,274°	schwach sauer	—	Intensiv gallige Färbung.
14—20′	37	9	-0,917°	3,93?	-0,73°	0,187°	sauer	0,045	Wenig Galle. Flüssigkeit hell.
20—25′	32	13	-0,850°	3,42	-0,68°	0,170°	»	0,045	Keine Galle.
25—30′	19	10	-0,749°	2,21?	-0,4°	0,349°	»	—	Schleimbeimengungen.
30—40′	20	—	-0,632°	0,10	-0,18°	0,452°	alkal.	—	Meist Schleim, einige Tropfen Galle. Keine Schüsse.
Summe:	152,5								
40′ Spülung				geringe Menge					

Aus der Speichelfistel wurden während des ganzen Versuchs nur 0,45 ccm entleert. Aus der Duodenalfistel waren in 40 Minuten 152,5 ccm entleert worden.

Versuch VI. (24. Juni 1904.) Vorbereitungen wie oben, kein Ballon. Ausfluß aus der Duodenalfistel in 5 Minuten = 0,2 ccm. Der Hund erhielt 130 ccm einer 7,1 proz. $MgSO_4$-Lösung.

(Protokoll siehe folgende Seite.)

In 25 Minuten waren 143 ccm entleert worden. Von den eingeführten 9,230 g $MgSO_4$ wurden 8,023 g wieder gewonnen. Es waren somit 1,207 g = 13,07 Proc. resorbiert worden.

Die Gesamtresorption von Magnesiumsulfat wurde nur im Versuch VI ermittelt und betrug daselbst 13,07 Proc. der eingeführten Menge. Da sich die Procentgehalte der einzelnen Portionen im Versuch V denen des letzten Versuches ganz entsprechend verhalten, ist auch in diesem Versuche Resorption anzunehmen.

Protokoll VI.

Eingeführt: 130 ccm 7,1 proc. $MgSO_4$-Lösung mit 9,230 g $MgSO_4$.
$\Delta = -1{,}230°$.

Zeit	Menge	Schüsse	Δ_1	% $MgSO_4$	Δ_2 einer Lösung von nebenstehend $MgSO_4$-Gehalt	Δ_1 Δ_2	$MgSO_4$ g	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
0–5′	31,5	14	-1,026°	5,62	-1,025°	0,001°	1,738	sauer	0,0014	
5—10′	40,5	19	-1,001°	4,93	-0,890°	0,111°	1,996	"	0,0018	Reichlicher Speichelfluß. Galle.
10—15′	58,5	30	-1,111°	4,943	-0,895°	0,216°	2,866	"	0,0029	
15—25′	10,	3	-0,926°	2,4	-0,440°	0,486°	0,24	neutr.	—	Erst nur Tropfen von Galle, dann 3 kleine Schüsse.
Summe: 143,0										
25′ Spülg. 455 ccm				0,26			1,183			
							Summe: 8,023			

Die Zunahme an Flüssigkeitsmenge betrug im Versuche V in 40 Minuten 52 ccm, im Versuche VI in 25 Minuten 13 ccm. Wenn auch der erste Versuch sich länger hinzog, so ist doch dieser Unterschied an Flüssigkeitszuwachs nicht allein durch die Länge der Zeit zu erklären, da der Ausfluß im ersten Versuche nach 25 Minuten die eingeführte Menge schon um 22 ccm übertraf. Es variiert also der Flüssigkeitszuwachs im Magen bei sonst gleich verlaufenden Versuchen nicht unbeträchtlich.

In beiden Versuchen nimmt allmählich der Gehalt der an den Darm abgegebenen Flüssigkeit an anderen Molekülen (Salzen und Säuren) zu. Das Bild dieser Ausscheidung, das im Protokoll durch die Differenzen zwischen $\Delta_{(1)}$ und $\Delta_{(2)}$ dargestellt ist, zeigt sich im 1. Versuche (V) etwas verwischt durch die Beimischung von Galle in den Anfangsportionen. Es ergibt sich aber in den reinen Portionen ebenso wie im folgenden Versuche (VI) eine fortschreitende Zunahme der ausgeschiedenen Salze. An der Verdünnung des Mageninhalts ist in beiden Fällen die Speichelsekretion beteiligt. In Versuch V tritt gegen den Schluß der Schleim der Speicheldrüsen aus der Fistel, in Versuch VI wurde direkt die starke Absonderung an der Speichelfistel beobachtet.

Was die Concentration der in den Darm gelangenden Portionen anbetrifft, so lehren die Versuche, daß der Molekulargehalt der ersten Portion zwar schon etwas geringer ist, als der der Ausgangslösung.

ß sie jedoch beim Übertritt in den Darm noch sehr stark hyper-
ıisch ist. Ferner lassen die einzelnen Portionen des ersten Ver-
ches eine fortlaufende Abnahme des Molekulargehaltes erkennen,
›ran in den ersten Portionen die Galle in geringem Maße beteiligt
.n mag. Im zweiten Versuche macht sich eine deutliche Concen-
ıtionsabnahme erst in der letzten Portion geltend, die jedoch wegen
·er Vermengung mit Galle ebenfalls nicht ohne Weiteres in Be-
:hnung gezogen werden kann. Es ist demnach ersichtlich, daß
›ht sehr stark hypertonische Flüssigkeiten mit geringer Abmin-
ıung ihrer Concentration, doch ohne Einstellung auf Isotonie, den
ıgen verlassen.

Die Schnelligkeit der Magenentleerung ist geringer, als bei iso-
ıischen Lösungen. Das Maximum des Magenausflusses liegt im
ırsuche V zwischen der 20. und 25. Minute, im Versuche VI
ischen 10. und 15. Minute.

Wir sehen also in beiden Versuchen prinzipiell
eselben Vorgänge sich abspielen. Aus den hyper-
nischen Lösungen wird $MgSO_4$ fortresorbiert; zugleich
mmt die Flüssigkeitsmenge im Magen zu (zum Teil
rch Speichelsekretion), und es treten zugleich in
eigender Menge andere gelöste Bestandteile (Salz und
ıure) auf. Der Vorgang geht aber nicht so weit, daß

Protokoll VII.

ingeführt: 75 ccm 14,25 proc. $MgSO_4$ Lösung mit 10,68 g $MgSO_4$.
$\Delta = -2{,}575^0$.

	Menge	Schüsse	$\Delta_{(1)}$	% $MgSO_4$	Δ einer Lösung von nebenstehend. $MgSO_4$-Gehalt	$\Delta_{(1)} - \Delta_{(2)}$	$MgSO_4$ g	Reaktion	Bemerkungen	Speichel Zeit	Speichel Menge
′	18	—	-2,035°	10,13	-1,86°	-0,175°	1,823	alk.		0—7	0,3
′	25	1	-1,990°	10,32?	-1,85°	-0,11°?	2,580	=	1. Schuß nach der 4. Min.		
6′	26	3	-1,782°	8,9	-1,61°	-0,172°	2,314	=		7—17	0,3
6′	29	3	-1,071°	3,55	-0,64°	-0,431°	1,029	=	Letzter Schuß nach 30 Min. Etwas Galle.	17—37	1,0
ıme:	98										
25′	116	—	-0,727°	0,44	-0,09°	-0,637°	0,510	=	Meist Galle.	37—141	2,9
′	Spülg. 160 ccm			0,16			0,256			141 - 201	1,0

Summe: 8,51

dem Darm isotonische Flüssigkeiten übermittelt werden, vielmehr kann noch deutlich hypertonischer Mageninhalt durch den Pylorus treten.

Versuch VII. (7. Juni 1904.) Vorbereitungen wie oben. Der Ballon wurde eingeführt, der Speichelfisteltrichter angelegt. Aus der Duodenalfistel flossen in 5 Minuten 0,3 ccm. Der Hund erhielt 75 ccm 14,75 proz. $MgSO_4$-Lösung.

(Protokoll siehe vorige Seite.)

Der erste Schuß erfolgte nach anfänglichem starken Tropfen 4 Minuten, der letzte 30 Minuten nach der Einspritzung. Bis zum letzten Schuß waren 98 ccm ausgeflossen. Dann folgte stetiges Tropfen galliger Flüssigkeit in wechselnder Stärke, zuweilen für längere Zeit ganz aussetzend. Nach 257 Minuten wurde mit einem Katheter vom Pylorus aus in den Magen eingegangen, aber keine Flüssigkeit mehr entleert. Da die sodann eingespritzte Spülflüssigkeit nur noch einen geringen Gehalt an Magnesiumsulfat aufwies, ist anzunehmen, daß noch eine geringe Menge magnesiumhaltiger Flüssigkeit aus dem Magen nicht entfernt worden war. Von den mit der Flüssigkeit eingeführten 10,68 g $MgSO_4$ wurden aus dem Magenausfluß einschließlich der Spülflüssigkeit 8,51 g wieder erhalten. Es waren somit 2,17 g gleich 20,31 Proz. resorbiert worden.

Versuch VIII. (28. Juni 1904.) Vorbereitungen wie oben, kein Ballon. Aus der Fistel kommt anfänglich etwas Galle und Schleim, dann nichts mehr. Der Hund erhält 130 ccm einer 14,25 proz. $MgSO_4$-Lösung.

Protokoll VIII.

Eingeführt: 130 ccm 14,25 proc. $MgSO_4$-Lösung mit 18,525 g $MgSO_4$.
$\Delta = -2{,}596^0$.

Zeit	Menge in ccm	Schüsse	$\Delta_{(1)}$	% $MgSO_4$	$\Delta_{(2)}$ einer Lösung von nebenstehend. $MgSO_4$-Gehalt	$\Delta_{(1)} - \Delta_{(2)}$	$MgSO_4$ g	Reaktion	Acid. % HCl	Bemerkungen
0—3′	51	6	-2,394°	12,533	-2,34°	0,054°	6,392	schw. sauer	0,0005	
3—8′	86	12	-2,376°	11,568	-2,11°	0,266°	10,048	schw. sauer	0,0006	
8—23′	22	x	-0,957°	2,35	-0,42°	0,537°	0,517	schw. sauer	0,0001	x Undeutl. Schüsse. Schleim Keine Galle.
Summe:	159									
23′ Spülg.	346 ccm			0,133			0,461			
						Su.:	17,407			

In 23 Minuten waren 159 ccm ausgeflossen. Von den eingeführten 18,525 g $MgSO_4$ wurden in dem Ausflusse einschließlich der Spülflüssigkeit 17,407 g wiedergefunden. Es waren somit 6,38 Proz. (1,118 g) resorbiert worden.

Die beiden Versuche unterscheiden sich durch die Verschiedenartigkeit der Salzresorption. Während im ersten Versuche 20,31 Proz. des eingeführten Magnesiumsulfats resorbiert worden sind, fehlen in dem Ausflusse beim zweiten Versuch nur 6,38 Proz. Vermutlich beruht der Unterschied auf der verschieden langen Verweildauer der Lösungen im Magen.

Der Flüssigkeitszuwachs beträgt im ersten Falle (bis zum letzten Schuß, also in 30 Minuten) 23 ccm, im zweiten Falle in 23 Minuten 29 ccm, Werte, die als ziemlich übereinstimmend angesehen werden können.

Bezüglich der Salzausscheidung in den Magen läßt sich auch hier ein mit der Abnahme des Magnesiumgehaltes erfolgendes Ansteigen des Gehaltes an anderen Salzen in den einzelnen Portionen feststellen. Säure wurde fast gar nicht abgeschieden.

Der Concentrationsgrad der in den Darm übergetretenen Portionen ist zwar geringer, als der der eingeführten Lösung, immerhin ist aber in beiden Versuchen die ganze Ausflußmenge weit höher concentriert als das Blut. Wenn im Versuch VII die Verdünnung der austretenden Portionen eine größere ist, so erklärt sich dies zum Teile aus der hier stärkeren Resorption von Magnesiumsulfat. Auf die Beteiligung des Speichels an der Verdünnung gestattet die Beobachtung der aus der Speichelfistel im Versuch VII entleerten Mengen einen Rückschluß. Die Speichelsekretion hob sich deutlich, wenn auch nicht sehr hochgradig, im Laufe des Versuches und erreichte in der Zeit, in der die Gefrierpunktserniedrigung am erheblichsten abnahm (17. bis 37. Minute) ihren Höhepunkt. Auch im Versuch VIII scheint erst gegen Schluß die Speichelsekretion mitzuspielen, da erst dann der Gefrierpunkt stärker herunterging, als auch Schleim in der Fistel erschien.

Aus den letzten vier Versuchen läßt sich somit ersehen, daß hypertonische Lösungen im Magen nicht auf Isotonie eingestellt werden, und daß schon sehr hohe Concentrationen in den Darm übertreten.

Ergebnisse.

Die Versuche haben auf die eingangs aufgeworfene Frage, in welchem Zustand beim Hunde Salzlösungen differenter Concentration

aus dem Magen in den Darm übertreten, eine ganz eindeutige Antwort gegeben. Es ergab sich, daß sowohl concentrierte wie verdünnte Lösungen niemals im Magen auf völlige Isotonie gebracht werden, sondern in stark hypotonischer und hypertonischer Concentration an den Darm abgegeben werden. Es fällt also dem Darm die Aufgabe zu, aus diesen Flüssigkeiten dem Blute isotonische Lösungen herzustellen. Speziell für concentriertere Magnesiumsulfatlösungen ergibt sich, daß hierbei zweifellos in den Darm Lösungen von einer Stärke gelangen, bei denen eine Wasserausscheidung ins Darmlumen sicher ist, daß also auch im Leben gelegentlich der Widerstand des Darms gegen diesen Flüssigkeitsstrom nach dem Lumen hin durchbrochen wird. Man muß also schließen, daß der Magen nur eine beschränkte Rolle als Schutzorgan für den Darm gegen differente Concentrationen spielt.

Die niederste Concentration, die wir in unsern Versuchen aus der Fistel auffingen, erhielten wir nach Einführung von destilliertem Wasser. Sie hatte einen Gefrierpunkt von $-0{,}057^{0}$, wobei sogar noch etwas Galle beigemengt war; die stärkste Concentration, nach Einführung von 14,25 proz. Magnesiumsulfatlösung, ergab eine Gefrierpunktsdepression von $-2{,}394^{0}$.

Was die Concentrationsveränderung im Magen im Laufe der einzelnen Versuche anbetrifft, so ließen sich für stark hypotonische ebenso wie für ungefähr isotonische Lösungen nur sehr geringe Schwankungen feststellen. Die hypertonischen Lösungen wiesen im Magen eine fortschreitende Concentrationsabnahme auf. Aber selbst die letzten Schüsse waren noch weit concentrierter als das Blut.

An dieser Stelle muß einem prinzipiellen Einwande gegen alle derartigen Versuche mit Duodenalfisteln begegnet werden. Hirsch (4) und v. Mering (6) haben es besonders ausgesprochen, daß in der Norm bei geschlossener Fistel, wo also die aus dem Magen in den Darm übertretende Flüssigkeit im Darm bleibt und nicht sofort aus der Fistel entleert wird, der Austritt von Flüssigkeit aus dem Magen sich viel langsamer vollziehe, als bei offener Fistel. Wenn also die Flüssigkeiten länger im Magen verweilen, als es in unseren Versuchen der Fall war, so könnten sie auch weiter verdünnt bezw. weiter concentriert und so doch schließlich im Magen isotonisch gemacht werden. — Demgegenüber sei darauf hingewiesen, daß unsere Resultate sich völlig decken mit den alten, nach ganz anderer Methode gewonnenen Ergebnissen Hays (1), der an Katzen ohne Fistel arbeitete, seine Tiere verschiedene Zeit nach Aufnahme von Glaubersalzlösung tötete und deren Verteilung im Verdauungsschlauch er-

mittelte. Auch in diesen sehr sorgfältig und in großer Zahl angestellten Versuchen, bei denen dieser Einwand natürlich nicht möglich ist, ergab sich genau dasselbe Resultat; z. B. trat nach Einführung von 20 proz. Glaubersalzlösung in den Magen eine ungefähr 12 proz. Lösung in den Darm über. Zu allem Übrigen hat noch neuerdings Pawlow (8) gezeigt, daß die Behinderung der Magenentleerung vom Darm aus nur durch Fett und Säure geschieht, nicht aber durch andere Flüssigkeiten wie Salzlösungen.[1])

Von einer Verdünnungssekretion im Sinne von Roth und Strauß (11) und von Pfeiffer und Sommer (12) haben wir nie etwas nachweisen können. Lösungen, welche der Isotonie nahe lagen, behielten dieselbe bei. Nur wenn deutliche Zeichen von vermehrter Speichelsekretion vorhanden waren, ließ sich ein stärkeres Herabgehen der Salzconcentration durch das Verschlucken dieser hypotonischen Flüssigkeit beobachten. Ich stimme hierin mit Bönninger (13) völlig überein. Man findet aber selbst nach vielstündiger Verdauung im Magen des Hundes Gefrierpunktswerte wie — 0,63°.

Wie groß quantitativ der Einfluß verschluckten Speichels auf die Verdünnung concentrierter Lösungen im Magen ist und welchen Anteil die Abscheidungen der Magenwand selbst daran haben, läßt sich aus unseren Versuchen nicht mit Sicherheit entnehmen. Darüber sind weitere Erfahrungen an ösophagotomierten Hunden nötig.

Betrachtet man die Geschwindigkeit, mit der Lösungen verschiedener Concentratration aus dem Magen in den Darm treten, so ergeben sich keine großen Unterschiede zwischen reinem Wasser und hypertonischen Lösungen. Höchst auffallend ist aber das Ergebnis, daß isotonische Flüssigkeiten von allen am raschesten übertreten, viel rascher als Aqua dest. Dabei geht die genau isotonische Lösung (3,25 Proz.) noch deutlich schneller (in den ersten 4 Minuten) über, als die nur schwach hypotonische (2,85 Proz.).

Erwähnenswert ist ferner, daß selbst von einem im Darm so schwer resorbierbaren Salze, wie dem Bittersalze, aus concentrierten Lösungen ziemlich erhebliche Mengen (bis 20 Proz.) im Magen resor-

---

1) Inzwischen hat kürzlich Rzentkowski (Arch. f. exper. Pathologie und Pharmak. Bd. LI. S. 289. 1904) an einem Knaben mit Ösophagusverschluß und Magenfistel denselben Befund erhoben. Auch hier verließen Salzlösungen den Magen in deutlich hyper- resp. hypotonischem Zustand. Es scheint also an der Allgemeingültigkeit dieses Befundes kein Zweifel zu sein.

biert werden. An Stelle des resorbierten Salzes treten dabei zum Teil andere osmotisch wirksame Molekülе.

Literatur.

1) v. Tappeiner, Über Resorption im Magen. Zeitschr. f. Biol. XVI. 1880.
2) Hay, The action of saline cathartics. Journ. of anat. and physiol. XVI und XVII. 1881—1883.
3) Brandl, Über Resorption und Sekretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Zeitschr. f. Biol. XXIX. 1891. S. 277.
4) Hirsch, Beiträge zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde. Centralblatt f. klin. med. 1892. Nr. 47. — Untersuchungen über den Einfluß von Alkali und Säure auf die motorischen Funktionen des Hundemagens. Centralbl. f. klin. Med. 1893. Nr. 4. — Beiträge zur motorischen Funktion des Magens nach Versuchen an Hunden mit Duodenalfistel. Centralbl. f. klin. Med. 1893. Nr. 18. — Zur Frage der Wasserresorption im Magen des Hundes. Centralbl. f. klin. Med. 1893. Nr. 29.
5) Waymouth Reid, Brit. med. Journ. 1892. I. 1133.
6) v. Mering, Über die Funktion des Magens. Verhandl. des XII. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1893. — Therapeutische Monatshefte. 1893. S. 201.
7) Moritz, Über die Funktionen des Magens. Münchner med. Wochenschr. 1895. S. 1143. — Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. Zeitschr. f. Biol. 1895. XXXII. — Über die Beziehungen zwischen Arzneien und Magen. Münchner med. Wochenschr. 1898. S. 1521. — Über die Beeinflussung der Geschwindigkeit der Magenentleerung durch die Beschaffenheit der Ingesta. Zeitschr. f. Biol. XLII. 1901.
8) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden, Bergmann. 1898.
9) Pawlow, Physiologische Chirurgie des Verdauungskanals. Ergebnisse der Physiologie. I. 1. S. 217. 1902.
10) O. Cohnheim, Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. XXXVIII. S. 432. 1899.
11) Roth und Strauß, Mechanismus der Resorption und Sekretion im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. XXXVII. 1899. S. 144.
12) Pfeiffer und Sommer, Über die Resorption wässeriger Salzlösungen, aus dem menschlichen Magen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. XLIII. 1900. — Über die Resorption wässeriger Salzlösungen aus dem menschlichen Magen. Arch f. experm. Pathol. u. Pharmak. XLVIII. 1903.
13) Bönninger, Über die Resorption im Magen und die sogen. Verdünnungssekretion. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. L. S. 76. 1903.
14) R. Magnus, Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebnisse der Physiologie. II. 2. S. 667. 1903.

XXIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität Prag. II. Reihe.

Über experimentelle Beeinflussung des Contractionszustandes der Gefäfse des Schädelinnern.

(Beiträge zur Analyse der analgetischen Wirkung.)

Von

Dr. Wilhelm Wiechowski, Assistenten.

(Mit 6 Figuren im Texte.)

I.

In einer früheren Mitteilung[1]) habe ich gezeigt, daß die beim Menschen analgetisch wirkenden Stoffe einen deutlichen Einfluß auf die Weite der intracraniellen Gefäße ausüben. Da die angewandte Methode jedoch lediglich den Widerstand beurteilen läßt, den das Blut in den Gefäßen des Schädelinnern findet, so ist das erlangte Ergebnis dahin zu präcisieren, daß unter dem Einflusse der Substanzen, welche Kopfschmerzen zu beseitigen imstande sind, eine Änderung des Contractionszustandes jener Gefäße eintritt. Über Schwankungen der Blutfülle des Schädelinhaltes sagen die gefundenen Werte für sich allein nichts aus, sondern können hiefür nur unter Berücksichtigung der Blutdruckschwankungen herangezogen werden. Die Durchblutung des Schädelinhaltes kann trotz Caliberschwankungen der Gefäße unverändert bleiben, wenn eine Vasoconstriction von der entsprechenden Steigerung, eine Dilatation von der entsprechenden Senkung des allgemeinen Blutdruckes begleitet wird. Nur für den Fall, daß der Blutdruck unverändert bleibt oder in gleichem Sinne wie die gefundene Widerstandschwankung wirkt, ergibt sich die Diagnose der entsprechenden Circulationsänderung innerhalb des Schädels aus den gefundenen Werten wie auch unmittelbar aus der Betrachtung der Curven. Da-

1) Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 376. 1902.

gegen hat die benutzte Methode den großen Vorteil, daß sie auch bei wechselndem Blutdruck Änderungen des Contraktionszustandes der intracraniellen Gefäße sicher erkennen läßt. Sie erscheint hierdurch von allen angegebenen Methoden zum Studium vasomotorisch wirksamer Substanzen am meisten geeignet. Auch die in letzter Zeit unter Hürthle ausgearbeitete Bestimmung des äußeren Widerstandes einer Strombahn durch Beobachtung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes am Anfange derselben dürfte bei Substanzen, welche heftig auf den Blutdruck wirken, nicht imstande sein, über jenen sichern Aufschluß zu geben, da, wie mitgeteilt wird, das Stromvolumen rascher wächst als der Druck.[1])

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen ist durch meine citierte Arbeit vom Phenocoll, Phenetidin, Antipyrin (für dieses nur im Wärmestichfieber) und Coffeïn eine Wirkung auf die Circulation innerhalb des Schädels, und zwar im Sinne einer gesteigerten Durchströmung, einer Hyperämie bewiesen worden.

Wie ich ausgeführt habe, geht es zur Zeit nicht an, diese vasomotorische Wirkung der Analgetica im Tierexperimente als alleinige Ursache der klinisch beobachteten analgetischen Wirkung anzusehen.

Die Wirkung auf die intracraniellen Gefäße kommt nicht lediglich den Analgeticis zu, sondern auch anderen (aber durchaus nicht allen) vasomotorisch wirksamen Stoffen, doch ist hier ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den verschiedenen Substanzen festzustellen, welcher die Sonderstellung der Analgetica erkennen läßt. Das Coffeïn erweitert unter starker Steigerung des allgemeinen Blutdruckes die intracraniellen Gefäße und bietet so eine elektiv auf diese gerichtete Wirkung dar, während die Abkömmlinge des Anilins bezw. Paramidophenols nur in entsprechend kleinen Dosen die Gefäße des Schädelinnern isoliert (bei unverändertem Blutdruck) zur Erweiterung bringen und sich dadurch als zunächst auf diese wirksam erweisen. Das Antipyrin und Pyramidon wieder zeigen selbst in großen Dosen keine Wirkung auf den Blutdruck, ihre deutlich dilatatorische Tätigkeit am Wärmestich-Kaninchen ist sonach ebenfalls als eine auslesende zu bezeichnen. Allen den genannten Substanzen gegenüber verhalten sich also die Gefäße des Schädelinhaltes teils quantitativ, teilweise qualitativ anders als die Körpergefäße. Dagegen lassen die Narkotica, denen durchgehends eine Wirkung auf den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße zukommt, diese (u. zw. eine Erweiterung) erst nach Dosen beobachten, welche

1) Hürthle, Arch. ital. de Biolog. Vol. XXXVI. p. 54. 1901. Cit. nach Jensen, Arch f d. ges. Physiolog. Bd. CIII. S. 184. 1904.

gleichzeitig den allgemeinen Blutdruck durch Gefäßlähmung herabsetzen. Eine isolierte Wirkung auf jene ist hier selbst bei vorsichtiger Dosierung nicht nachzuweisen gewesen. An diese Substanzen reihen sich jene, welche trotz deutlicher und mächtiger Wirkung auf die Körpergefäße, die des Schädelinnern unbeeinflußt lassen, wie das Strychnin und in meinen (l. c.) mitgeteilten Versuchen der Äthylalkohol[1]).

Das verschiedene Verhalten dieser drei vasomotorischen Stoffgruppen findet teilweise Analogien in der Beeinflussung der Gehirngefäße durch vasomotorisch wirksame Eingriffe nicht pharmakologischer Natur. Der Erstickungreiz[2]) ist im Stadium der Blutdrucksenkung in gleicher Weise für Körper- und Gehirngefäße wirksam; die periphere sensible Reizung dagegen zeigte trotz mächtiger allgemeiner Vasomotorenerregung niemals einen Einfluß auf die Weite der intracraniellen Gefäße[2]).

Die eigentlichen und in der Praxis am wirksamsten befundenen Analgetica gehören durchwegs der ersten der drei aufgeführten Stoffkategorien an, welche durch eine isolierte oder elektive vasomotorische Wirkung im Sinne einer zu reichlicherer Durchströmung des Schädelinhaltes führenden Erweiterung der intracraniellen Gefäße gekennzeichnet ist.

Um neues Tatsachenmaterial zu gewinnen, habe ich meine Untersuchungen fortgesetzt und neben der Prüfung noch anderer vasomotorisch wirksamer Substanzen, den Einfluß von Abkühlung und Erwärmung auf den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße sicher zu stellen versucht und schließlich Studien darüber angestellt, inwieweit außer dem Fieber[3]) pathologische Zustände, die beim Menschen nachweislich von Kopfschmerzen begleitet sind, im Tierexperiment die Wirkungsweise der Analgetica beeinflussen.

II.

Die Methode, deren ich mich bei diesen Versuchen bediente, um über den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße Aufschluß zu erhalten, war dieselbe Hürthlesche, welche ich in meiner früheren Arbeit (l. c.) benützt habe.

Da in einer kürzlich erschienenen „kritischen Bemerkung" Herr Benno Lewy[4]) sowohl meine Begründung der Methode als auch

1) Jüngst berichtet auch Loeb dieses Arch. Bd. LI. S. 83. 1904, daß der Äthylalkohol auch die Kranzgefäße des Herzens unbeeinflußt läßt.

2) Vgl. Hürthle, Pflügers Archiv. Bd. XLIV. S. 561. 1889.

3) Wiechowski, l. c. S. 392 ff. u. 405 ff.

4) Dieses Archiv. Bd. L. S. 319. 1904.

die Erfüllung ihrer Voraussetzungen in meinen seinerzeit mitgeteilten Versuchen einer Besprechung unterzogen hat, die ihn dazu führte, meine Resultate nur bedingungsweise gelten zu lassen, sehe ich mich veranlaßt, auf beide hier ausführlicher, als es damals geschehen ist, einzugehen.

Die angewandte Versuchstechnik besteht darin, daß die (linke) Carotis communis am Halse (von Kaninchen) durchtrennt und in das centrale und periphere Stück je ein Manometer eingeführt wird. Ersteres verzeichnet den centralen Druck c, letzteres den peripheren Druck (Druck im Circulus Willisii) p. Hierdurch werden folgende physikalische Verhältnisse gesetzt: Von einer zwischen zwei Manometern gelegenen Blutbahn, welche nebst einem kurzen Stück der Carotis communis dextra und Arteria subclavia dextra durch die beiden Vertebralarterien die Arteria basilaris, den Circulus Willisii und die linke Carotis interna, sowie ein Stück der Carotis communis sinistra gebildet wird, geht eine Reihe intra- und extracranieller Gefäße ab (vergl. Fig. 1). Das Verhältnis von p zu c ist in großem Umfange von dem allgemeinen Blutdruck unabhängig[1]) und wird lediglich von dem Widerstande beeinflußt, den das Blut beim Passieren der einzelnen Abschnitte dieses Gefäßbezirkes und ihrer Seitenzweige findet. Dieser Widerstand wächst nun naturgemäß mit dem kleiner werdenden Gefäßquerschnitt nach der Peripherie zu und ist so zum größten Teile auf Rechnung der Arteriolen und Capillaren zu setzen. Unter der Voraussetzung nun, daß an Caliberschwankungen in diesem Gefäßbezirke nur die kleinen Gefäße und Capillaren beteiligt sind, beziehungsweise deren Querschnittsänderung, unbeschadet einer abfälligen Mitbeteiligung der großen die Verbindung von p und c herstellenden Gefäße, für den Gesamtwiderstand ausschlaggebend ist, wird eine Gefäßverengerung in diesem Gebiete eine Steigerung, eine Gefäßerweiterung eine Größenabnahme des Verhältnisses p : c zur Folge haben. Die Größe von $\frac{p}{c}$ (der Quotient ist stets mit dem Buchstaben w bezeichnet) wird ein Maß für den äußeren Widerstand, ein Indikator für die Gefäßweite dieser Strombahn sein. Ich gebe Herrn Benno Lewy gerne zu, daß der in meiner früheren Arbeit gebrauchte Ausdruck $\frac{p}{c}$ = Widerstand unrichtig ist. Der Quotient w wächst zwar gleichsinnig, aber nicht proportional dem vorhandenen Widerstande und kann als unbenannte Verhältniszahl noch

1) Vgl. Hürthle l. c. und Wiechowski l. c. p. 385.

weniger mit diesem identificiert werden. Diese Feststellung ist natürlich ohne jeden Einfluß auf meine damals gewonnenen Resultate und deren Deutung, da ich nur aus dem Vorzeichen der w-Schwankung (wenn auch unter der ungenauen Bezeichnung Widerstandsschwankung) geschlossen habe, ob eine Verengerung bezw. Erweiterung der Gefäße stattgefunden hatte. — Die gemachte Voraussetzung, daß eine Mitbeteiligung der großen Verbindungsgefäße an den Lumenschwankungen der Zweige des Circulus Willisii ohne Einfluß auf die Richtung des w-Ausschlages sei, habe ich anläßlich der Besprechung der Cavazzanischen Deutung des Effektes der Sympathicusreizung discutiert (l. c. p. 387) und eine experimentelle Begründung versucht. Es sind da zwei Fälle möglich. Entweder treten Querschnittsänderungen in den die beiden Manometer verbindenden größeren Gefäßen isoliert auf, respective sind bei Querschnittsschwankungen in dem untersuchten Circulationsgebiete jene der Verbindungs-(Circulus-)gefäße die überwiegenden, für den Endeffekt maßgebenden, oder Querschnittsänderungen der p und c verbindenden Gefäße treten nicht isoliert auf, beziehungsweise es geben diejenigen der Seitenzweige und Capillaren den Ausschlag. Im letzteren Falle äußert sich ein gesteigerter Contractionszustand in einer positiven w-Schwankung, im ersteren Falle in einer negativen. Isolierte Caliberschwankungen der Verbindungsgefäße dürften wohl kaum jemals vorkommen, andererseits ist es wahrscheinlich, daß im Falle auch alle Gefäße des untersuchten Abschnittes ihr Lumen ändern, die Änderungen in den kleinen Gefäßen und Capillaren entsprechend der durch die Verzweigung gegebenen Zunahme des Gesamtquerschnittes überwiegen und den Endeffekt auf das Verhältnis $\frac{p}{c}$ bestimmen werden. Ich habe diese letztere Annahme für den speciellen Fall der Salicylsäure am Hunde mittels der (unter allen noch zu besprechenden Cautelen ausgeführten) Bestimmung der aus Vena jugularis und Carotis interna in der Zeiteinheit ausfließenden Blutmenge geprüft und bestätigt gefunden (l. c. p. 390 u. 391). Es zeigte die Ermittelung der Ausflußzeiten am Hunde ebenso wie die von w am Kaninchen eine Verengerung der Seitenzweige unter dem Einflusse der Salicylsäure an. Ich habe also die Giltigkeit der oben gemachten Voraussetzung und damit die Richtigkeit der Hürthleschen Deutung der w-Schwankung, wenn auch nur für den Fall der Salicylsäurewirkung bewiesen; da nun durchaus kein Grund gegen die Verallgemeinerung dieses Resultates vorliegt, kann ich schon auf Grund der seinerzeit veröffentlichten Ver-

suche den von Benno Lewy geäußerten Bedenken, daß eine Lumenänderung der c und p verbindenden Gefäße die Ergebnisse der Hürthleschen Methode in Frage stelle (B. Lewy l. c. p. 323 und 324), nicht zustimmen und brauche diesbezüglich nur auf meine damaligen Ausführungen zu verweisen.[1]) Übrigens liegen von anderer Seite Beobachtungen vor, welche die Giltigkeit der gemachten Voraussetzung beweisen, indem sie für die Hürthlesche Deutung der w-Schwankung sprechen. Biedel und Reiner[2]), welche darauf hingewiesen haben, daß man mehrere der bisher vorgeschlagenen Methoden zum Studium der Gehirncirculation combinieren müsse, um eindeutige Resultate zu erhalten, sind in so angestellten Versuchen mit verschiedenen Substanzen zu denselben Ergebnissen gelangt wie wir. F. Pick[3]), welcher die ausströmende Blutmenge maß, constatierte dieselbe Wirkung von Chloroform, Amylnitrit und Chloralhydrat auf die Gehirngefäße wie Hürthle[4]) und ich. Auch die von mir l. c. p. 399 citierte von Uthoff beobachtete Verengerung der Retinalgefäße unter dem Einflusse der Salicylsäure ist hier zu erwähnen. Speciell über den Einfluß des Sympathicus liegt eine neuere Beobachtung von Kahn[5]) vor, welcher beim Kaninchen unter Sympathicus-Reizung die Retinalgefäße sich contrahieren sah. Schließlich ergibt sich auch aus den unten folgenden Versuchen über die Wirkung verschiedener Substanzen auf w im Zusammenhange mit den durch andere Methoden gewonnenen Resultaten anderer Autoren, daß die positive w-Schwankung ein Ausdruck für eine Gefäßverengerung ist[6]).

---

1) B. Lewy hätte mit diesen Bedenken recht, wenn man versuchen wollte, w in irgendwelcher Weise zu quantitativen Widerstandsbestimmungen zu verwerten (s. S. 400 ff.).

2) Biedel und Reiner, Pflügers Archiv. Bd. LXXIX. S. 158. 1900.

3) F. Pick, Dieses Archiv. Bd. XLVII. p. 399. 1899.

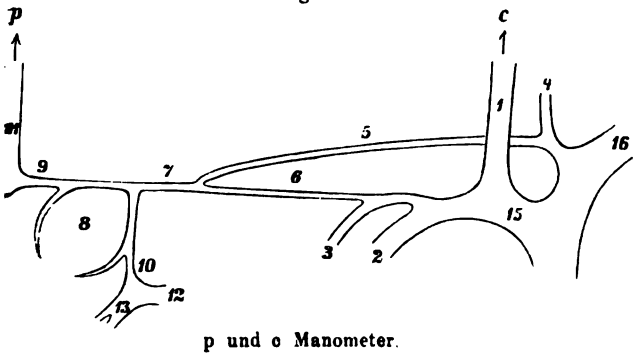
4) Hürthle, Pflügers Archiv. Bd. XLIV. S. 561. 1889.

5) Kahn, Centralbl. f. Physiologie. Bd. XVIII. S. 7. 1904.

6) Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erschien eine ausführliche Untersuchung von P. Jensen, „Über die Innervation der Gehirngefäße". Pflügers Arch. Bd. CIII. S. 196. 1904, in welcher diese Frage endgiltig im Hürthleschen Sinne erledigt wird. Jensen konnte eine hochgradige Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit in der Carotis interna während der Sympathicus-Reizung beobachten. Eine solche Verlangsamung des Blutstromes läßt sich aber nur durch eine Gefäßconstriction erklären, welche, da ihr eine positive w-Schwankung entspricht, ihren Sitz nicht in den Gefäßen des Circulus, sondern in dessen Zweigen haben muß. — In der gleichen Publication, S. 199, bespricht Jensen auch die Anschauungen B. Lewys über das Gefälle des Blutstromes in den einzelnen Abschnitten des Gefäßbaumes, welche zu der Annahme führen, „daß eine Wider-

Sollen nun zur Erforschung des Verhaltens der intracraniellen Gefäße die Schwankungen von w lediglich ein Ausdruk für den Contractionszustand dieser sein, so ist es selbstverständlich notwendig, alle zu extracraniellen Gebieten führenden Zweige der Verbindungsstrecke zwischen p und c (vid. Fig. 1) zu unterbinden. Diese Voraussetzung war in allen meinen publicierten Versuchen erfüllt. Herr Benno Lewy findet aber, daß sie zwar erfüllt sein konnte, nach den gemachten Mitteilungen aber nicht durchgehends erfüllt sein mußte. Ich kann es daher nicht unterlassen, die Anatomie der hier in Frage kommenden Gefäße und meine Präparationsweise noch einmal zu besprechen.

Fig. 1.



p und c Manometer.

1. A. carot. comm. sin.
2. A. carot. comm. dextr.
3. A. subclavia dextra.
4. A. subclavia sin.
5. A. vertebr. sin.
6. A. vertebr. dextr.
7. A. basilaris.
8. Circulus art. Willisii.
9. A. carot. int. sin.
10. A. carot. int. dextr.
11. A. carot. comm. sin.
12. A. carot. comm. dextr.
13. A. carot. ext. dext.
14. Art. carot. ext. sin.
15. Truncus anonymus.
16. Aorta.

Schema der Stromverzweigung zwischen den beiden Manometern.

Verfolgen wir das Schema auf Fig. 1 von rechts nach links, so wären als erste extracranielle Äste zwischen c und p (der angenommene Fall, daß die Manometer links liegen, entspricht allen meinen früheren und jetzt mitzuteilenden Versuchen) zunächst die Carotis communis dextra (2) nach Abgabe der Subclavea dextra und diese (3) nach Abgabe der Arteria vertebralis dextra zu unterbinden. In praxi ist das nun nicht notwendig, weil diese Gefäße so eng um den Truncus anonymus herum gruppiert sind, daß Widerstandsschwankungen in deren Verzweigungsgebieten wohl nur den Anfangsdruck in dem ganzen System (c, den allgemeinen Blutdruck) beeinflussen, der, wie Hürthle gezeigt hat und ich mehrfach be-

---

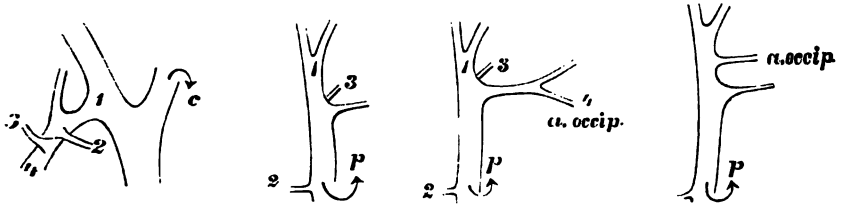
standserhöhung im Gebiete der Arteriolen und Capillaren für den Gesamtwiderstand vielmehr ins Gewicht falle, als eine solche im Bereiche der größeren Arterien."

stätigen konnte, das Verhältnis $\frac{p}{c}$ nicht zu ändern vermag.[1]) Diese Überlegung gälte auch für eine allfällig gemeinsam mit der Arteria vertebralis dextra entspringende Arteria cervicalis, wie sie auch für die Arteria vertebralis sinistra und alle anderen Zweige der Subclavea gilt. Übrigens habe ich neuerdings entgegen den Angaben Lewys nach Voigt und Young, niemals einen solchen gemeinsamen Ursprung beobachtet, vielmehr stets die Verhältnisse, wie sie in Fig. 2 I dargestellt sind, vorgefunden; d. h. die Arteria vertebralis war der erste und nur ins Gehirn führende Ast der Subclavia; nach Unterbindung der Äste 2 und 3 in Fig. 2 I und des Hauptstammes bei 1 färbt eine Injection von Methylenblau bei 4 gar nichts am Halse, sondern nur das Gehirn. Fig. 2 I zeigt die Verzweigungsverhältnisse, wie ich sie jetzt regelmäßig bei der Präparation der rechten Arteria subclavia nach Abtragung des oberen Teiles des Musculus pectoralis major, des M. pectoralis minor und subclavius vorgefunden habe. In den Fällen, wo diese Präparation zum Zweck der Injectionen in die Arteria vertebralis (vergl. l. c. p. 397 u. 398) vorgenommen wurde, müssen nach Unterbindung des Hauptstammes bei 1 die beiden Zweige 2 und 3 — die einzigen, die von dem zur Injection isolierten Stücke der Art. subclavia abgehen — unterbunden werden, weil diese Äste nach Abtrennung der Subclavia rückläufig ihr Blut durch die Arteria vertebralis erhalten, ihr Ursprung also jetzt indirekt von der Arteria basilaris, wie der der Circuluszweige erfolgt; doch kann man auch wie in meinen früheren Versuchen das zur Injection dienende Stück der Subclavia so nahe der Mittellinie wählen, daß die Äste 2 und 3 peripher zu liegen kommen und ihre Unterbindung überflüssig wird (l. c. p. 398). Durch die Unterbindung der Subclavia d., welche in den meisten meiner Versuche durchgeführt war (von den l. c. publicierten sind die mit dem Vermerk „Injection in die Arteria vertebralis“ in den Protokollen so ausgeführt) ist auch der theoretischen Forderung nach Ausschaltung des Verzweigungsgebietes dieses Astes genügt. Aber auch die Carotis communis dextra war stets zum größten Teil ausgeschaltet, indem die später zu er-

1) Die Giltigkeit dieser Anschauung erhellt unter anderem daraus, daß auch bei wegsamer Carotis communis und externa auf der den Manometern entgegengesetzten Seite die Sympathicusreizung ohne Einfluß auf w ist, obwohl hierbei in dem ganzen großen Verzweigungsgebiet der Carotis communis die Widerstände mächtig wachsen. Ich habe mich übrigens von der Wirkungslosigkeit der Unterbindung der Carotis communis dextra nach Abgang der Vertebralis dextra auf die Größe von w experimentell überzeugt.

wähnende Abbindung der Carotis interna dextra aus technischen Gründen so ausgeführt wurde, daß die Carotis externa dextra und Carotis communis dextra an der Teilungsstelle gesondert unterbunden wurden. Die Carotis communis gibt bis zu ihrer Teilung gewöhnlich nur einen Ast zur Schilddrüse ab (die A. lingualis ev. thyreoidea superior entspringen meist an der Teilungsstelle), nur dieser blieb als unberücksichtigter Rest von dem Verzweigungsgebiet der Carotis communis dextra mit eingeschaltet und konnte nach dem Ausgeführten wohl vernachlässigt werden. — In Verfolgung der Verbindungsbahn zwischen c und p in Fig. 1 gelangen wir hierauf

Fig. 2.



Schema der Verzweigung I der A. subclav. sin. II, II. IV der Carotis.

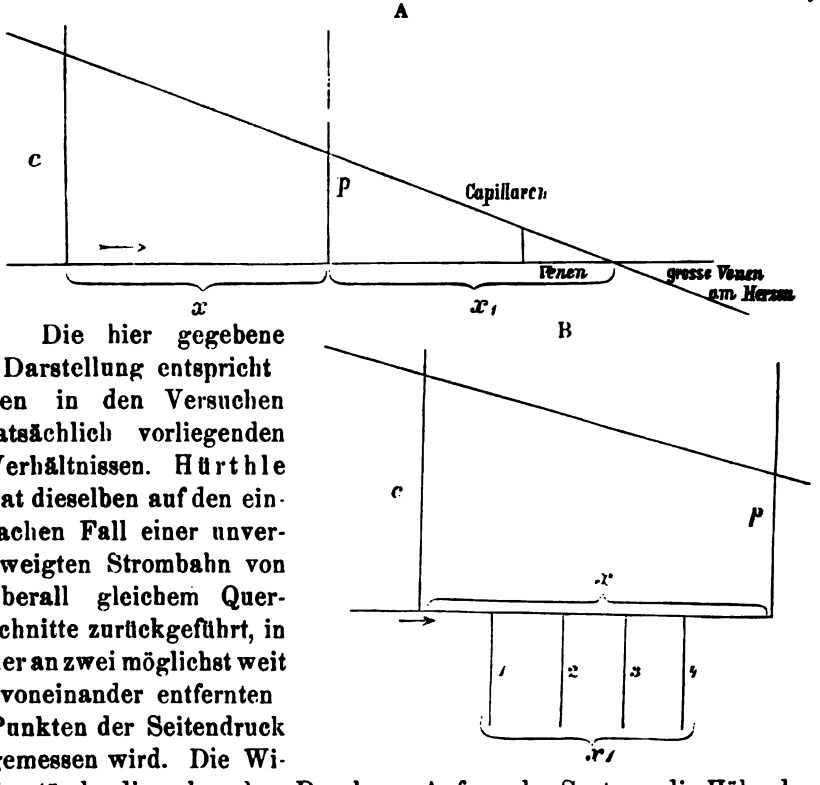
zu der Strecke, welche von den beiden Arteriae vertebrales und der Arteria basilaris gebildet wird. Von den Arteriae vertebrales gehen, wie Injectionsversuche beweisen, keine größeren Seitenzweige, nur kleine Ästchen zum Rückenmarke ab. Diese beeinflussen die Größe von w wohl kaum, und wenn dies der Fall sein sollte, so gelten die gefundenen Resultate eben nicht bloß für das Gehirn, sondern auch für die obersten Rückenmarksabschnitte, was bei der physiologischen Zusammengehörigkeit von Gehirn und Rückenmark den Wert der Ergebnisse nicht beeinflussen dürfte. Von der Arteria basilaris setzt sich die Strecke c—p weiter als Circulus Willisii fort. Ein extracranieller Seitenzweig auf diesem Wege ist die Carotis interna dextra (die ja weiterhin mit der Carotis externa dextra communiciert). Sie muß also unterbunden werden. Wie aus meiner früheren Publication ersichtlich ist, sind beim Kaninchen in den meisten Fällen die beiden Gehirnhemisphären in der Blutversorgung fast unabhängig von einander, sodaß die Carotis interna dextra funktionell als extracranieller Seitenzweig von p—c meist nicht in Betracht kommt (l. c. p. 382 vide auch den Effekt der Sympathicus-Reizung). Doch wird man gut tun, die Unterbindung mit Rücksicht

auf die l. c. pag. 383 beschriebene gelegentlich vorkommende Ausnahme jedenfalls nicht zu versäumen. Dies ist auch in meinen bereits veröffentlichten Versuchen geschehen. Nur in den ersten (nicht publicierten) Experimenten, als wir diese Ausnahme noch nicht kannten, war der Verschluß dieses Zweiges unterblieben, ohne daß sich übrigens andere Resultate ergeben hätten.

Die Abtrennung der Arteria carotis interna dextra, bei der das gleich zu besprechende Vorkommen von Anomalien beim Abgange der Art. occip. berücksichtigt werden muß, gestaltet sich am einfachsten durch gesonderte Ligatur der Carotis communis und Carotis externa, wodurch gleichzeitig das Verzweigungsgebiet der Carotis communis dextra ausgeschaltet wird (s. o.). — Der letzte Teil der Strecke p—c wird von der Carotis interna sinistra und dem peripheren Stück der Carotis communis sinistra, welche das p-Manometer trägt, gebildet; er gibt die wichtigsten extracraniellen Zweige der ganzen Strecke ab. Diese sind die Arteria carotis externa sinistra, die Arteria lingualis sinistra und eventuell die Arteria occipitalis sinistra, welche in nicht allzu seltenen Fällen als Seitenzweig von der Carotis interna entspringt. Es ist daher notwendig, die Carotis interna möglichst weit bis zur Schädelbasis zu verfolgen, um die Verzweigung nicht zu übersehen. Die beiden Arterien sind von gleicher Stärke, der aboral gelegene Zweig ist die Arteria occipitalis. Oft geht schließlich auch ein kleiner Ast der Carotis interna zum Ganglion cervicale supremum Sympathici. In Fig. 2 II, III, IV sind die drei neuerdings von mir beobachteten Verzweigungsweisen der Carotis wiedergegeben. Nach Unterbindung der genannten Äste dieses letzten Teiles (in Fig. 2 bei 1, 2, eventuell 3 und 4) ist die Strecke c—p von allen in Betracht kommenden extracraniellen Zweigen abgetrennt; die Gefäße des Augenhintergrundes bleiben eingeschaltet. Nach Schluß der einzelnen Versuche habe ich mich stets von der richtigen Unterbindung und der Abwesenheit abnormer Äste (wie der Art. occipital., deren gelegentlich anomaler Ursprung mir seinerzeit noch nicht bekannt war) durch Injectionen von Methylenblaulösung an irgend einer Stelle der Strecke c—p überzeugt (vergl. l. c. p. 381 unten und p. 384 Anm. 1). Meist wurde entweder in die isolierte rechte Arteria subclavia oder in die schreibende Carotis interna sinistra injiciert. Falls sich hierbei, wie bei Katzen fast regelmäßig, bei Kaninchen jedoch nur ausnahmsweise, außer dem Schädelinhalt andere Teile am Kopfe färbten (Conjunctiva, Gingiva, Ohr etc.), wurden die betreffenden Versuche nicht berücksichtigt. Hierdurch war für jeden Versuch die Unterbindung aller extracraniellen Zweige der Strecke c—p be-

wiesen. Ich kann daher nicht zugeben, daß Benno Lewy die Erfüllung dieser Versuchsbedingung in meinen mitgeteilten Versuchen anzweifelt. Da, wie gezeigt wurde, auch die Bedenken, die aus einer allfälligen Mitbeteiligung der basalen Gefäßstämme an den Caliberschwankungen der Verzweigungen abgeleitet wurden, für unsere Versuche, bei denen es sich lediglich um das Vorzeichen der w-Schwankung handelt, keine Geltung haben, halte ich sämtliche a. a. O. publicierten Ergebnisse aufrecht.

Fig. 3.



Die hier gegebene Darstellung entspricht den in den Versuchen tatsächlich vorliegenden Verhältnissen. Hürthle hat dieselben auf den einfachen Fall einer unverzweigten Strombahn von überall gleichem Querschnitte zurückgeführt, in der an zwei möglichst weit voneinander entfernten Punkten der Seitendruck gemessen wird. Die Widerstände, die neben dem Druck am Anfang des Systems die Höhe der Drucke c und p beeinflussen, sind als Röhren gleichen Querschnitts und entsprechend verschiedener Länge gedacht (x u. x_1 in Fig. 3). Dabei ist x als constant für den einzelnen Versuch anzunehmen (es entspricht am Tiere den Gefäßen, die die Verbindung zwischen c bis p und den Circulus Willisii bilden), x_1 als variabel (es repräsentiert den ganzen durch die Zweige des Circulus und deren Caliberschwankungen gegebenen äußeren Widerstand dieser Strombahn). Für diese Darstellung gilt

wie für die oben erläuterte, daß der Quotient $\frac{p}{c}$ gleichsinnig mit x_1 schwankt und daß eine Mitbeteiligung von x an den Schwankungen von x_1 das Vorzeichen der w-Schwankung nicht ändert. Darüber hinaus läßt sie aber eine zahlenmäßige Widerstandsbestimmung zu; indem $\frac{p}{c} = \frac{x_1}{x + x_1}$ ist, woraus sich, $\frac{p}{c} = w$ gesetzt, $x_1 = x \frac{w}{1-w}$ ergibt. Vorausgesetzt, daß x im Laufe eines Versuchs constant bleibt, ist dann der Widerstand x_1 in Vielfachen dieses constanten Widerstandes ausgedrückt. Es genügte dann die Ermittelung von w, um aussagen zu können, wie viel mal das den äußeren Widerstand dieser Strombahn darstellende Rohr bei gleichem Caliber länger ist, als das den constanten Widerstand der Verbindungs- und Circulusgefäße darstellende. Für diese Berechnung wäre das von Benno Lewy geäußerte Bedenken sehr wohl zu berücksichtigen, welches sich auf die nicht von der Hand zu weisende Möglichkeit einer Beteiligung von x an den Schwankungen von x_1 und damit auf die nicht erwiesene Constanz von x im Laufe eines Versuches gründet. Diese Berechnung läßt sich aber gar nicht auf die nach der oben geschilderten Präparationsweise ermittelten Werte von w anwenden, da die bei dieser geschaffenen Verhältnisse, wie sie schematisch in Fig. 3 B dargestellt sind, bei der offensichtlichen Ungleichwertigkeit der Zweige 1, 2, 3, 4 in ihrer Einflußnahme auf $\frac{p}{c}$, die sich in der ungleichwertigen Wirkung der Unterbindung der Carotis communis dextra, Carotis interna dextra und Carotis externa sinistra auch experimentell dokumentiert, eine Berechnung von x_1 nur aus c und p unmöglich ist. In praxi findet allerdings eine Annäherung an das Schema von Hürthle statt, indem die ersten Seitenzweige zwischen c und p sehr nahe an c die intracraniellen Gefäße zusammen mit den unterbundenen CC. ext. sin. und int. dextra sehr nahe an p zu liegen kommen und dazwischen die lange unverzweigte Strecke der AA. vertebrales u. A. basil. liegt. Jedenfalls ist es aber unmöglich, aus den nach der beschriebenen Methode gewonnenen Werten von w nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch am selben Tiere zu absolut quantitativen Vorstellungen über die Größe der Widerstandsschwankung und damit zu Vorstellungen über die Intensität der Querschnittsänderungen der Gehirngefäße zu gelangen.

III.

Ehe über die neuerlichen Versuche zur Erforschung der analgetischen Wirkung berichtet wird, sollen hier zunächst noch einige methodische Bemerkungen Platz finden.

Um dem von Herrn Benno Lewy l. c. erhobenen Einwand zu begegnen, daß durch die ausgiebige Unterbindung von Gehirngefäßen pathologische Verhältnisse gesetzt würden, die es bedenklich erscheinen lassen, von an solchen Tieren gemachten Beobachtungen auf das Verhalten unter normalen Circulationsverhältnissen zu schließen, wurde ein großer Teil der unten mitgeteilten Versuche an Tieren vorgenommen, an denen die notwendigen Operationen 24 bis 48 Stunden vor dem Versuche ausgeführt waren. Und zwar waren 13 Tiere 24 Stunden und 7 Tiere 48 Stunden vor dem Versuche operiert worden. Von diesen 20 Tieren gingen nur 2 nach etwa 12 und 36 Stunden ein. (Das eine an einer ausgedehnten Thrombosierung der basalen Gehirngefäße.) Alle anderen vertrugen die Operation ausgezeichnet, fraßen bald nachher und boten nicht die geringsten pathologischen Erscheinungen dar. Einige, die nicht zu Versuchen verwendet wurden, blieben lange Zeit bei vollständigem Wohlbefinden am Leben. Die an solchen Tieren gewonnenen Resultate waren dieselben, wie die von frisch operierten Tieren gewonnenen. Da sich solcher Gestalt die Unschädlichkeit und für die Versuchsergebnisse völlige Belanglosigkeit der vorgenommenen Operationen erwiesen hatte, wurden in späteren Versuchen wieder frisch operierte Tiere verwendet, weil die infolge der Unterbindung namentlich in dem peripheren Stücke der Carotis communis entstandenen Thromben nach 24 Stunden oft schon sehr fest hafteten und hierdurch der Versuch in Frage gestellt wurde.

Es kamen zwei Präparationstypen zur Anwendung.

I. Es wurden die Arteria carotis interna dextra, die Arteria carotis communis sinistra und deren Zweige 2 (eventuell 3 und 4 Fig. 2. II und III), die Arteria subclavia dextra an ihrem Ursprung von der Carotis communis dextra und ihre Zweige 2 und 3 (Fig. 2. I) unterbunden; die Carotis externa sinistra und die A. subclavia dextra nach dem Abgange der A. vertebr. dextra bei 4 (Fig. 2. I) angeschlungen (Typus I).

II. Es wurde die Carotis interna dextra und die Carotis externa sinistra und die Äste 2 (eventuell 3 und 4) in Fig. 2 II und III unterbunden (Typus II).

Sollten die Tiere erst nach 24 Stunden oder später zum Versuch kommen, so wurden durch eine sorgfältige Muskel-Fascien- und Hautnaht die Wunden geschlossen und die Nahtstelle mit Jodoformcollodium bestrichen. — Die Blutcirculation am Kopfe nahm bei diesen Tieren folgenden Weg. Im Falle I: durch die Arteria vertebralis sinistra zum Vereinigungspunkt mit der Arteria vertebralis

dextra, von hier einerseits rückläufig durch diese in die rechte obere Extremität, andererseits durch die Arteria basilaris in den Circulus von hier teils ins Gehirn, teils auf dem Wege der Arteria carotis interna und externa sinistra in das extracranielle Kopfgebiet; im Falle II: durch die beiden Vertebralarterien und die linke Carotis in das Gehirn. Wenn der Versuch in Gang gesetzt werden sollte, brauchten bloß (in Fall II nach Ligierung der Carotis communis sinistra) die beiden Manometer in das periphere und centrale Stück der Carotis communis eingebunden zu werden. Im Falle I wurden hierauf die angeschlungene Carotis externa sinistra und Subclavia dextra abgebunden und in die letztere eine Injectionskanüle mit Schlauch und Quetschhahn eingeführt. Die Messung von p und c geschah wie früher (l. c.) mittels Quecksilbermanometern, die auf eine Abscisse eingestellt waren und deren Schreiber senkrecht übereinander standen. Als beste Füllung der zu den Manometern leitenden Röhren ergab sich eine Mischung von concentrierter Fluornatrium- und concentrierter Natriumcarbonatlösung zu gleichen Teilen. Magnesiumsulfat veranlaßte häufig plötzliche Todesfälle unter Atemstillstand und Erweiterung der intracraniellen Gefäße (wohl infolge Eindringens der Lösung ins Gehirn). Die zu prüfenden Substanzen wurden im Falle I durch die A. vertebralis dextra direkt in den Circulus Willisii, im Falle II durch die Leistenvene centralwärts oder durch die Leistenarterie peripherwärts in den allgemeinen Kreislauf gebracht.

Nimmt man die Abklemmung der Arteria subclavia dextra am Ursprung während der Druckverzeichnung am Kymographion vor, so bemerkt man im Momente derselben ein plötzliches Absinken von p bei annähernd gleichbleibendem Blutdruck. w sinkt als Ausdruck des verminderten Zuflusses ‚zum Circulus Willisii', respective deswegen, weil der Circulus jetzt rückläufig auch die rechte vordere Extremität mit Blut versorgt, die Strombahn seiner Zweige also eine Vergrößerung erfahren hat. Die nachherige Ligatur der Arteria vertebralis dextra (ausgeführt durch Unterbindung bei 4 in Fig. 2 I) bewirkt dann wieder ein Ansteigen von p und w infolge der durch die Ausschaltung der oberen Extremität von der Circulusverzweigung gesetzten Verkleinerung der Strombahn seiner Zweige. Diese Zunahme von w geht jedoch nicht immer über die physiologische w-Schwankung ($\pm$ 0,05) hinaus. Eine mächtige Steigerung von w und p dagegen sieht man naturgemäß, wenn die Unterbindung der Carotis externa sinistra erst bei schreibenden Manometern vorgenommen wird. Diese Steigerung überschreitet stets weit das Maxi-

mum der physiologischen Schwankung. Der quantitativ so verschiedene Einfluß der Unterbindung dieser Gefäße, von denen die Arteria subclavia das größere ist und man daher von deren Ausschaltung eine mächtigere Wirkung auf w erwarten sollte als von der Ausschaltung der kleineren Carotis externa sinistra, weist darauf hin, daß die Wirkung von Widerstandsschwankungen in den Verzweigungen der Äste der Strecke c—p (Fig. 1) auf w zunimmt, je näher die betreffenden Aste dem peripheren Manometer liegen. Die Wirkungslosigkeit der Reizung des rechten (der Manometerseite entgegengesetzten) Sympathicus bei wegsamer Carotis communis dextra und abgeschlossener Carotis interna dextra, sowie der Unterbindung der Carotis comm. dextra nach Abgang der Subclavia dextra (also Verengerungen im Gebiete des ersten Zweiges von c—p) ist der extreme Ausdruck für dieses a priori wahrscheinliche Verhalten. Dieses kennzeichnet sich auch in der oft festzustellenden Wirkungslosigkeit der Unterbindung der Art. carot. interna dextra und kann auch zur Erklärung der Wirkungslosigkeit der Sympathicusreizung rechts (bei geschlossener Carot. int. dextra) auf die Größe w herangezogen werden; denn die vom rechten Sympathicus versorgten Circulusäste liegen nach Schema Fig. 1 weiter vom p-Manometer als die vom linken Sympathicus versorgten. Für diese Anschauung spricht die von mir l. c. S. 389 mitgeteilte Beobachtung, daß die Reizung des rechten Sympathicus wirksam, während jene des linken wirkungslos wird, sobald man die Manometer auf die rechte Seite überträgt.

Ich erblicke in dieser Ungleichwertigkeit der einzelnen Zweige von c—p in Bezug auf die Beeinflußbarkeit von w, je nach ihrer Lage zu p einen experimentellen Beweis für die Richtigkeit der oben ausgesprochenen Anschauung, daß sich unser System nicht als eine unverzweigte Strombahn auffassen läßt, an der in zwei Punkten der Seitendruck gemessen wird und deren äußerer Widerstand durch die entsprechende Länge der Röhrenstrecke jenseits p ausdrückbar ist (vgl. oben S. 399 und 400).

Wie die nach Abtrennung der rechten Vertebralarterie von der Carotis communis dextra erfolgte Ligatur der Subclavia bei 4 in Fig. 2 I eine Zunahme von w, bedingt eine Blutentnahme aus der an dieser Stelle angebrachten Injectionscanüle naturgemäß eine Abnahme von w. Aber auch diese liegt nicht immer, selbst bei Entnahme von mehreren Tropfen, außerhalb der physiologischen Schwankung ($\pm$ 0,05).

Versuch I.

Kaninchen Nr. 8. 1370 g. Versuch am 28. Mai 1907. Präparation nach Typus I am 27. Mai 1904.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
3 h 25′ 5″	38,5	54	0,71	Beginn des Versuches. Abklemmung der Subclav. dextr. nach Abgang der Vertebralis.	+ 0,07
20″					
34″	40,5	52	0,78		
47″				Subclavia freigegeben.	— 0,04
55″	37.5	51	0,74		
26′ 12″				Subclavia abgebunden.	
35″	40	47	0,85		+ 0,11

Versuch II.

Kaninchen Nr. 15. 2050 g. Am 3. Juni 1904 wie Versuch I operiert. Versuch am 4. Juni 1904. Carotis ext. sin. abgebunden. Manometer links. — Tracheotomie zur künstlichen Respiration vorbereitet.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 29′ 40″	23	37,5	0,615	Beginn des Versuches.	
32′ 15″	26	39,5	0,66		
34′				Subclavia dextra nach Abgang der Vertebralis abgebunden.	+ 0,06
10″	26	37	0,70		
20″	22.5	31,5	0.72		
42′ 40″	42.5	58	0,73		— 0,08
45′ 5″	42,5	57	0,745		
8″	36,5	55,5	0,66	Blutentnahme aus der Subclavia dextra.	
15″	40,5	56,5	0,72		+ 0,06

Versuch III.

Kaninchen Nr. 28. 3070 g. Am 20. Juni 1904 operiert wie Versuch I. Versuch am 21. Juni 1904. Carotis ext. sin. abgebunden. Manometer links. Füllung mit gesättigter Fluornatriumlösung.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
10 h 55′ 35″	42,5	56	0,76	Beginn des Versuches.	
36″				Abklemmung der Subclavia dextr. nach Abgang der Vertebralis	+ 0,02
56′ 5″	43	55	0,78		
11 h 34″	37	49	0,76		
23′ 40″	42,5	55,5	0,77		
47″				Blutentnahme aus der Vertebr. dextra.	— 0,07
51″	35	50	0,70		
24′ 26″	39,5	51	0,77		+ 0,07

Versuch IV.

Kaninchen Nr. 14. 1820 g. Am 2. Juni 1904 a. m. operiert wie Versuch I. Versuch am 3. Juni 1904. Carotis extern. sin. abgebunden. Manometer links. Tracheotomie.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
10 h 59′ 30″	33	41,5	0,79	Beginn des Versuches.	
11 h				Unterbindung der Subclav. nach Abgang der Vertebr.	+ 0,02
5′ 35″	36,5	45	0,81		
45″	34	44,5	0,80	6 gtt Blut aus der Vertebr.	— 0,01
6′ 20″	35	42,5	0,835		

Versuch V.

Kaninchen Nr. 10. 2080 g. 30. Mai 1904 vor 3 Stunden wie in Versuch I operiert. Carotis ext. sin. abgebunden. Manometer links.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
6 h 23′ 20″	35,5	51,5	0,69	Beginn des Versuches.	
23″				Subclavia dextra nach Abgabe der Vertebr. abgebunden.	+ 0,04
27″	37	51	0,73		
55″	35	49	0,71		

Versuch VI.

Kaninchen Nr. 6. 1600 g. Präparation wie in Versuch I am 26. Mai 1904. Versuch am 27. Mai 1904. Carotis extern. sin. abgebunden. Manometer links.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
10 h 39′ 25″	19	37,5	0,51	Beginn des Versuches.	
11 h	26,5	52,5	0,51		
18′	28,5	48	0,595		
				Subcl. dextr. abgebunden.	— 0,03
35′ 5″	26,5	47	0,56		
20″	24	46	0,52	1 ccm Blut aus der Subclavia dextra.	— 0,04
36′	25,5	45	0,57		+ 0,05
42′ 5″	26,5	49	0,54		
10″	26	50	0,52	1 ccm Blut aus der Subclavia dextra.	— 0,02
27″	28	48	0,58		+ 0,06

Die nachträgliche Injektion von Methylenblau färbte in diesen wie in allen weiter unten mitgeteilten Versuchen nur das Gehirn.

Die Abklemmung der Subclavia bei 4, d. h. in diesen Versuchen die Ausschaltung der rechten oberen Extremität aus dem Verzwei-

gungsgebiet der Strecke c—p hatte in 7 Fällen nur zweimal eine deutliche Zunahme von w um 0,07 und 0,11 zur Folge, in einem Falle war die Zunahme mit 0,06 gering, in drei Fällen lag sie zweimal mit + 0,02 und + 0,04 innerhalb der physiologischen Breite und einmal war die w-Schwankung mit — 0,03 sogar negativ. Die Freigabe der abgeklemmten Subclavia dextra bewirkte in Versuch I mit — 0,04 keine über das physiologische Maß hinausgehende Abnahme von w. Die Blutentnahme aus der Subclavea bewirkte unter 4 Fällen zweimal eine deutliche Abnahme von w mit — 0,08 und — 0,07, einmal war mit — 0,01 keine und in Versuch VI nur eine undeutliche Wirkung zu verzeichnen, indem hier beim Öffnen des Quetschhahnes bei 4 (Fig. 2 I) zwar keine (— 0,04 und — 0,05) das physiologische Maximum überschreitende Schwankung eintrat, das Schließen des Quetschhahnes jedoch mit + 0,06 eine geringe Zunahme von w zur Folge hatte.

Man wird zugeben müssen, daß diese Effekte im Vergleich mit so bedeutsamen Eingriffen wie die Ausschaltung der oberen Extremität und Blutentnahme bis zu 1 ccm geringe sind. Sichtbar sind diese Eingriffe auf der p-Curve stets, wie sich auch andererseits jede rasche Injektion bei 4 (Fig. 2 I) als kleine Zacke der p-Curve markiert, aber eine das Maß der physiologischen überschreitende w-Schwankung, auf die allein es hier ankommt, ist oft genug zu vermissen.

In allen Versuchen ist mit der Möglichkeit von Thrombosen und Embolien zu rechnen; treten diese in der Verbindungsstrecke c—p oder in der p-Canüle auf, so sind sie leicht daran zu erkennen, daß p aufhört, den Schwankungen von c zu folgen und eine horizontale Linie schreibt. Handelt es sich jedoch um Embolien in den Seitenzweigen von c—p, so wird p und w steigen; einen Anhaltspunkt, ob eine Steigerung von p und w eventuell einer Embolie zuzuschreiben ist, kann man darin finden, ob die nach dem Eingriff eingetretene w-Zunahme dauernd besteht oder nur vorübergehend ist. In letzterem Falle wird man das Vorhandensein eines Embolus wohl ausschließen können. — Tritt im Verlaufe eines Versuches Atemstillstand oder Dyspnoe, wenn auch nur vorübergehend, auf, so wird man eine gleichzeitige w-Abnahme nicht ohne weiteres den eingeführten Substanzen zuschreiben dürfen, namentlich nicht bei gleichzeitiger c-Senkung. — Die künstliche Respiration hatte in 5 Versuchen, in denen sie zur Anwendung kam, keinen merkbaren Einfluß auf die Größe von w.

Den Schluß eines jeden Versuches bildete die Injektion von Methylenblau an irgend einem Punkte von c—p; und die Präpara-

tion der äußeren Schädeldecken und des Gehirns, sowie die Inspektion von Conjunctiva, Gingiva und den Unterbindungsstellen. Nur die Versuche wurden berücksichtigt, bei denen außer dem Schädelinhalt nirgends eine Färbung der Gewebe vorgefunden wurde. — Die Ausmessung der Curven geschah bei regelmäßigem Verlaufe derselben mit dem Lineal auf 0,25 mm genau; bei unregelmäßigen Curven (wie sie namentlich Hunde durch starke Atemschwankungen des Blutdruckes liefern) mit dem Planimeter. Die Berechnung des Quotienten w ist stets mit einem logarithmischen Rechenschieber ausgeführt und die Resultate in der zweiten Stelle korrigiert. Bei der Beurteilung der w-Schwankungen wurden, wie in meiner früheren Arbeit, die Schwankungen bis zum Maximum $\pm$ 0,05 als physiologisch angesehen. Ich habe an dieser Zahl durchgehends festgehalten, wiewohl die als physiologisch anzusehende w-Schwankung mit steigendem Quotienten kleiner bewertet werden müßte, weil die entsprechende Widerstandsschwankung bei Zugrundelegung der Formel $x_1 = x \frac{w}{1 - w}$ viel schneller wächst als die w-Schwankung. Beispielsweise wächst der Widerstand bei einer w-Schwankung von 0,50 auf 0,60, von 1,0 x auf 1,5 x um 0,5 x; bei der gleichen w-Schwankung von 0,80 auf 0,90, von 4,0 x auf 9,0 x um 5,0 x, also um das 10fache. Eine Berücksichtigung dieses Verhaltens ist aber aus den oben (S. 400) angeführten Gründen für die nach der verwendeten Methode ermittelten Werte für w unmöglich, und auch nicht notwendig, da nur die Ermittelung des Vorzeichens der w-Schwankung angestrebt wird.

IV.

A. *Versuche über den Einfluß von Erwärmung und Abkühlung des Kopfes auf den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße.*

In meiner früheren Arbeit (l. c. S. 380 ff.) wurde die Beobachtung mitgeteilt, daß sich die Gehirngefäße des Kaninchens im Verlaufe eines längeren Versuches allmählich oft hochgradig verengern und dieses Verhalten nach dort aufgeführten vorläufigen Versuchen als Folge der bedeutenden Abkühlung aufgespannter Kaninchen gedeutet. Es war notwendig, diese Vermutung einer eingehenderen experimentellen Prüfung zu unterwerfen. Namentlich im Hinblick auf das Endziel dieser Studien — die Erforschung der physiologischen Grundlage analgetischer Effekte — mußte das Verhalten der intracraniellen Gefäße unter dem Einflusse von Wärme- und Kälteapplikation von Interesse sein. Spielt doch das kalte Wasser eine

große Rolle in der symptomatischen Kopfschmerzenbehandlung. Friedel Pick[1]) beobachtete bei Schneeeinpackung eines Beines am Hunde eine Verlangsamung der Ausflußzeit von 10 ccm Blut aus der Jugularvene bei wenig herabgesetztem Blutdruck von 27,6 Sek. auf 41,6 Sek., welche bei weiterer Kühlung des Abdomens mit Schnee noch deutlicher (49,8 Sek.) wurde, und berichtet weiter: „Applikation von Wärme auf beide Extremitäten und den Bauch führte zu Beschleunigung des Blutstromes in der Mesenterialvene, später auch im Jugulargebiete. Applikation eines Thermophors am Schädel hatte lange Zeit keine Vermehrung der aus der Jugularis externa ausfließenden Blutmenge zur Folge ....“ Danach bewirkt die allgemeine Abkühlung des Blutes eine Verengerung, die Erwärmung des Körpers eine Erweiterung der Gehirngefäße; lokal am Kopf applicierte thermische Reize scheinen aber weniger und erst spät eine Wirkung auf die inneren Schädelgefäße zu entfalten. Die Ergebnisse meiner mit der Hürthle'schen Methode ausgeführten Versuche am Kaninchen sind mit diesen Befunden am Hunde übereinstimmend. Die Kühlung des Kopfes hatte im Versuch VII und VIII eine merkliche Verengerung der intracraniellen Gefäße bewirkt, die nach dem Aufhören der Abkühlung wieder verschwand. Dagegen hat die Erwärmung des Kopfes nicht so prompt gewirkt. Teilweise wie in Versuch IX und VII war die Wirkung an der Grenze der Nachweisbarkeit, teils trat sie, wie in Versuch X und VII, sehr spät ein und die Erwärmung konnte meist wegen übler Zufälle nicht länger fortgesetzt werden. Bei den Erwärmungsversuchen ist aber zu bedenken, daß der abkühlende Einfluß, den das bloße Aufgespanntsein bedingt, nur in Versuch X ausgeschaltet war und auch hier die künstliche Ventilation wohl abkühlend auf das Lungenblut gewirkt haben mag. Unter Berücksichtigung dieses Umstandes läßt sich die, namentlich im Vergleiche zur prompten Wirkung der Kühlung, geringe und späte Wirkung der Erwärmung des Kopfes dennoch für die Beantwortung der Frage verwerten. Man kann dahin resumieren, daß die Gehirngefäße auf thermische Reize in gleicher Weise wie die Körpergefäße reagieren, daß sie sich unter der Kälteeinwirkung zusammenziehen und durch Wärmeapplikation erweitert werden können. Diese Wirkungen sind sowohl durch allgemeine Kühlung bezw. Erwärmung des Blutes, als auch durch lokale Applikation auf den Kopf zu erzielen.

---

1) F. Pick, Zeitschrift f. Heilkunde. Jahrgang 1903. Heft II.

Versuch VII.

Kaninchen Nr. 8. 1370 g. — Operiert am 27. Mai 1904. Präparationstypus I. 28. Mai 1904 Subclavia dextra und Carotis externa sinistra abgebunden. In einem in vielen Windungen über den Kopf gelegten Bleirohre circuliert abwechselnd warmes und kaltes Wasser.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 28′ 10″	39,5	45	0,88	Beginn des Versuches.	
30′ 30″	46,5	51	0,91		
35″				Beginn der Erwärmung.	
32′	46,5	53,5	0,87		— 0,05
34′	47	55	0,86		
35′	48,5	56	0,87		
10″				Schluß der Erwärmung.	
38″	47	51,5	0,91		
36′ 10″				Beginn der Abkühlung.	
46″	31,5	34	0,93		+ 0,06
40′ 30″	37,5	38	0,99		
42′	41	44	0,93		— 0,14
43′ 15″				Schluß der Abkühlung.	
45′	33,5	39,5	0,85		
15″				Beginn der Erwärmung. Wasser von 62°.	— 0,11
46′ 17″	38,5	45,5	0,85		
47′	44	52	0,83		
25″	45,5	61,5	0,74		
42″				Schluß der Erwärmung.	
50′ 35″				Krämpfe.	
51′				Tod.	

Versuch VIII.

Kaninchen Nr. 10. 2080 g. Operiert am 30. Mai 1904 im 3 h p. m. Präparationstypus I. 6 h 23′ Beginn des Versuches. Manometer links. In einem in vielen Windungen um den Kopf gelegten Bleirohre circuliert abwechselnd warmes und kaltes Wasser. Subclavia dextra (nach Abgang der Vertebralis, und Arteria carotis externa sinistra unterbunden.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
6 h 23′ 25″	35	49	0,715		
24′				Beginn d. Kühlung. Wasser von 0°.	
30″	36	48,5	0,74		
26′ 25″	34,5	44	0,785		
34′	32,5	40	0,81		+ 0,11
38′	33,5	40	0,84		
42′	34	41	0,83		
45′	35	41	0,85		
47′ 15″				Schluß der Abkühlung.	
51′	35,5	45,5	0,78		
53′ 40″	42	52	0,81		— 0,13
57′ 17″	47,5	64	0,74		
59′ 20″	45	64	0,73		
7 h	44	61,5	0,72		
5′ 12″					
30″	39,5	54	0,73		
36′ 30″				Tier lebt, Versuch abgebrochen. Tötung durch die Methylenblauinjektion.	

Versuch IX.

Kaninchen Nr. 11. Operiert am 30. Mai 1904. Präparationstypus II. Versuch am 31. Mai 1904. Manometer links. Carotis externa sinistra abgebunden. Erwärmung des Kopfes wie in Versuch VIII.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 42′ 15″				Beginn der Erwärmung.	
44′	42	52	0,81	Wasser von 43°.	
57′	37,5	47	0,80	" " 50°.	
6 h 15′	38	48	0,79	" " 53°.	
23′	37	48	0,77	" " 58°.	— 0,05
41′	35	44,5	0,79	" " 67°.	
47′				Schluß der Erwärmung.	
50′	28	35	0,80		
58′	22,5	29,5	0,76		
7 h 1′	23,5	29,5	0,76		
11′	23	30,5	0,77		
13′				Versuch abgebrochen.	

Versuch X.

Kaninchen Nr. 17. 1880 g. Operiert am 6. Juni 1904. Präparation II. Versuch am 7. Juni 1904. Carotis externa sin. abgebunden. Manometer links. Tracheotomie, künstliche Respiration. Erwärmung des Kopfes wie in den vorigen Versuch.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
10 h 29′ 20″	18,5	29,5	0,63	Beginn des Versuches. Wegen Atemstillstand wird die künstliche Respiration in Gang gesetzt.	
34′ 8″	18	26,5	0,68		
56″	20,5	29	0,71		
36′ 50″	21,5	30	0,72	Thermophore unter den Rücken und auf den Bauch.	
39′ 47″	27,5	40	0,69		
43′ 5″	21	32,5	0,65		
45′ 20″	18,5	26,5	0,70		
53′ 35″	18	25	0,72		— 0,10
45″	18,5	28	0,66		
11 h 39″				Beginn d. Erwärmung d. Kopfes.	
1′ 10″	20	28,5	0,70	Temperatur des Wassers 58°.	
2′ 50″	24,5	36	0,68		
11′ 15″	17,5	28	0,62		
15′ 20″	14	22	0,64	Temperatur des Wassers 51°.	
20′ 45″	13	22	0,59		
31′				Unterbrechung der künstlichen Ventilation. Tier atmet nicht spontan.	
42′				Präparation der A. femoral. z. anderem Zwecke. Tod nach Injection verschiedener Substanzen 15 Minuten später.	

. *Weitere Versuche über die pharmakologische Beeinflussung des Contractionszustandes der intracraniellen Gefäße.*

Ich führe zunächst einige Versuche mit Substanzen an, deren nfluß auf die intracraniellen Gefäße mit anderen Methoden be- its studiert worden ist. Indem diese Versuche dasselbe Resultat geben wie beispielsweise die Beobachtung der ausströmenden Blut- enge aus der Vena jugularis (F. Pick), beweisen sie die richtige eutung der w-Schwankung in unseren Versuchen [1]) (vgl. oben S. 399).

I. Chloralhydrat.

Versuch XI.

ninchen Nr. 6. 1600 g. Operiert am 26. Mai 1904. Präparation I. rsuch am 27. Mai 1904. Subclavia dextra nach Abgang der Verte- alis abgebunden und eine Injektionskanüle hirnwärts eingeführt. Art. carot. ext. sin. abgebunden. Manometer links.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
h 41′ 2″	38,5	62	0,62		
47′ 15″	35	58	0,60		
25″	35	58	0,60		
48′ 7″	28	50,5	0,56	1 ccm 5 proc. Chloralhydrat in die Arteria vertebralis.	— 0,16
30″	22,5	43,5	0,52		
58″	19	43	0,44		
49′ 27″	18,5	41	0,45		
45″	26	50	0,52	Unruhe.	+ 0,1
50′ 30″	20,5	41,5	0,49		
54′	20	41,5	0,48		
h 7′ 7″	23	42,5	0,54		

II. Leuchtgas.

Versuch XII.

ninchen Nr. 30. 1920 g. 21. Juni 1904 unmittelbar vor dem Ver- ehe operiert. Präparation II. Manometer links. Röhren mit ges. Natriumfluoridlösung.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
h 28′ 10″	46,5	58	0,80		
34″				Einatmen von Leuchtgas.	
45″					
29′ 9″	48	63,5	0,76		
10″				" " "	
26″					
30′	45,5	60,5	0,75		— 0,1
7″					
32″	48	66,5	0,72		
31′ 15″	43	61	0,70	" " "	
30″					
35″				Tod.	

1) Dies ist auch der Grund für ihre Veröffentlichung.

Beide Versuche ergaben in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von F. Pick[1]) eine Erweiterung der Gehirngefäße unter dem Einflusse von Chloralhydrat und Leuchtgas. Der Blutdruck sinkt gleichzeitig mit der Erweiterung der intracraniellen Gefäße bei Applikation von Chloralhydrat. Die Blutdrucksenkung überdauert die Gefäßerweiterung im Gehirn. Hingegen erweitert das Leuchtgas die Gehirngefäße bei gesteigertem Blutdruck.

III. Adrenalin.

Versuch XIII.

Kaninchen Nr. 6. Präparation vgl. Vers. I und VI. Vers. am 27. Mai 1904 (siehe Fig. 4).

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
12 h 14′ 9″	27,5	41	0,67		
27″	28	41	0,68		
35″	32	46	0,70	< als 1 ccm 0,2 % Adrenalin (Takamine) Lösg. i. d. Art. vertebr.	
45″	58,5	71	0,82		+ 0,21
53″	64	74	0,87		
15′ 7″	64,5	72,5	0,89		
30″	61	67	0,91		
16′	52	60	0,87		
17′	32,5	39,5	0,82		— 0,12
18′	22	28	0,79		

Die Wirkung des Nebennierenprincips auf den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße ist in diesem Versuche ganz außerordentlich. Die Widerstände in den Gehirngefäßen werden so mächtig gesteigert, daß die w-Schwankung höhere Werte erreicht, als sie sonst bei Positiv-Schwankungen (Sympathicus-Reizung, Kälte, Salicylsäure) jemals erzielt worden sind. Die Wirkung setzt mit dem Beginn der Blutdrucksteigerung ein, nimmt bei bereits fallendem Druck noch etwas zu und dann weiter mit diesem wieder langsam ab. Während der Blutdruck die normale Höhe wieder erreicht und noch weiter sinkt, ist der gesteigerte Contractionszustand in den intracraniellen Gefäßen noch immer deutlich. Bisher konnte die verengernde Wirkung des Nebennierenextraktes auf die intracraniellen Gefäße bei hirnwärts gerichteten Injektionen nur in den kurzen Augenblicken vor und zu Beginn der Blutdrucksteigerung nachgewiesen werden (Biedel und Reiner (l. c.); Kahn (l. c.) an

1) Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 399. 1899.

alle bisher zu solchen Untersuchungen benutzten Methoden (Inspection, Messung der Ausströmungsgeschwindigkeit, Plethysmographie) ermitteln bloß den circulatorischen Endeffekt und lassen die primäre Gefäßwirkung nur erschließen.

IV. Strophantin.

Gottlieb und Magnus[1]) fassen ihre Versuche „über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Gehirncirculation" dahin zusammen, daß Digitalin und Strophantin ebenso die Gefäße des Gehirns wie die der Körperperipherie zur Erweiterung bringen. Sie schließen ferner aus dem gelegentlich ausnahmsweise beobachteten Constantbleiben von Hirnvolum und Ausflußgeschwindigkeit aus dem Hirnast der Jugularvene trotz der durch diese Stoffe bedingten starken Blutdrucksteigerung, in Anlehnung an die Ergebnisse ihrer Versuche „über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe"[2]), die beobachtete Gefäßerweiterung sei nicht etwa dadurch hervorgerufen, daß die Gefäße für den peripheren Angriff unzugänglich sind, sondern sei mechanisch oder reflectorisch durch die Verengerung der Unterleibsgefäße bedingt. Es bestehe demnach kein qualitativer Unterschied zwischen dem auch die Gehirngefäße verengernden Digitoxin und den erweiternd wirkenden Körpern der Digitalisgruppe, sondern nur ein quantitativer, wie es die genannten Autoren für die Körpergefäße bereits nachgewiesen hatten (a. a. O.). Das Wesentliche der Auffassung von Gottlieb und Magnus geht dahin, daß die Verengerung der Unterleibsgefäße als solche — gleichgiltig ob central oder peripher bedingt — durch mechanische und reflektorische Einflüsse eine Erweiterung der Strombahn im Gehirne zur Folge hat.

Meine Versuche zeigen nun deutlich, daß die intracraniellen Gefäße durch das Strophantin in einen gegen die Norm gesteigerten Contractionszustand versetzt werden und stimmen also mit den Endergebnissen von Gottlieb und Magnus überein. Diese Tonuszunahme ist während der ganzen Dauer der Blutdrucksteigerung nachweisbar, wobei durch diese die vermehrten Widerstände übercompensiert werden und der Endeffect eine Zunahme der Blutfülle, eine Hyperämie des Gehirnes ist. Für das Zustandekommen der Gefäßerweiterung im Gehirn unter dem Einfluß des Strophantins ist also lediglich die Drucksteigerung infolge der Contraction des Splanchnicusgebietes maßgebend, eine reflectorisch durch diese Drucksteigerung vom Centrum ausgelöste active Vasodilatation, wie sie Gottlieb

1) Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 262 ff. 1902.
2) Dieses Archiv. Bd. XLVII. S. 135. 1901.

nd Magnus an den Gefäßen der Haut und Muskeln neben der assiven Dehnung für die trotz primärer Verengerung sich unter em Einflusse von Strophantin erweiternden peripheren Gefäße be-bachtet haben, läßt sich an den Gehirngefäßen nicht nachweisen. Eine solche Tonusabnahme müßte sich gerade bei der Hürthle-chen Methode durch eine negative w-Schwankung gut kennzeichnen. Einmal habe ich eine solche allerdings an einem Kaninchen beob-chten können, doch trat sie hier gleich zu Beginn der Injection auf, und ich möchte daher diesem Versuche nicht allzu viel Bedeu-ung beilegen). Überhaupt scheinen nach meinen Erfahrungen die Gehirngefäße dem Einflusse peripher ausgelöster Reflexe entzogen zu sein, wie sie auch durchaus nicht vom allgemeinen Vasomotoren-zentrum beherrscht werden, wenigstens habe ich eine Wirkung von am Vasomotorencentrum angreifenden Reizen und Giften auf die ntracraniellen Gefäße stets vermißt. Während der durch Strych-nin[1]) und starke sensible Reize[1]) bedingten Drucksteigerung bleibt ler Tonus der inneren Schädelgefäße unverändert, so auch während ler Drucksteigerung bei Dyspnoë, erst wenn der Druck infolge der Lähmung des Centrums gesunken ist, nimmt der Contractionszustand ler Gehirngefäße ab[1]). Auch das Coffeïn, das das Vaso-notorencentrum erregt, erhöht durchaus nicht den Tonus der intra-craniellen Gefäße, sondern setzt ihn herab; die dadurch bedingte so auffällige Gefäßerweiterung im Gehirn bin ich geneigt, als direkte periphere Gefäßwirkung des Coffeïns anzusehen. Sakussow[2]) be-obachtete eine solche Erweiterung der Gefäße bei Durchströmung der Niere mit Lockescher Flüssigkeit, welcher Coffeïn zugesetzt war, während Strophantin in diesen Versuchen eine Gefäßverengerung zur Folge hatte. Auch die Versuche von Hedbom[3]) und Loeb[4]) am überlebenden Warmblüterherzen sprechen für eine Erweiterung der Kranzgefäße durch Coffeïn aus peripherer Ursache.

Man kann demnach den quantitativen Antagonismus zwischen Haut, Muskel- und Gehirngefäßen einerseits und Unterleibsgefäße andererseits, wie er bei peripher angreifenden blutdrucksteigernden Stoffen (Digitalisgruppe, chromaffines Gewebe) hervortritt, mit dem qualitativen Antagonismus zwischen Gehirngefäßen einerseits und Körpergefäßen andererseits, wie er bei central erregten Druck-

1) Wiechowski, Dieses Archiv l. c. p. 396 und Hürthle l. c.

2) Ruski Wratsch. 1904. No. 15 nach einem kurzen Referat in der Münchener med. Wochenschr. 1904 citiert.

3) Hedbom, Skand. Arch. f. Biologie. Bd. IX. S. 1. 1899.

4) Loeb, Dieses Arch. Bd. LI. S. 73. 1904.

steigerungen (Strychnin, sensibl. Reizung, Dyspnoe, Coffeïn) mit der Hürthleschen Methode nachgewiesen werden kann, nicht analogisieren.

Versuch XIV.

Kaninchen Nr. 26. 1820 g. Operiert am 16. Juni 1904. Präparationstypus I. Versuch am 18. Juni 1904. Subclavia abgebunden und hirnwärts eine Kanüle eingeführt. Carotis externa sinistra abgebunden. Manometer links. Röhrenfüllung ges. Natriumfluoridlösung, bei p eine mit Paraffin ausgegossene Kanüle. (Siehe Fig. 5.)

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 32′ 5″	44	59	0,75	Beginn des Versuches.	
7 h 1′ 5″	24	30,5	0,79		
8″				1 ccm 0,01 % Strophantinlösung in die Arteria vertebr. dextra, die Injection markiert sich durch eine kurze Zacke von p.	
12″					
45″	39,5	46,5	0,84		+ 0,085
2′ 10″	35	40	0,875		
45″	31	36	0,86		
5′ 9″	30	35	0,86		— 0,065
35″	27,5	34	0,81		

Versuch XV.

Hund Nr. 3, 5000 g, erhält am 6. Juli 1904 0,1 Morphin hydrochl. subcutan; nach eingetretener Narkose wird links die Arteria occipitalis und Carotis externa abgebunden; und in die Vena femoris dextra eine Injectionskanüle eingeführt; hierauf wird das Tier einmal defibriniert,

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung	
12 h 28′ 10″	35,5	54,5	0,65			
30″	37	55,5	0,67			
40″				0,001 Strophanthin in die Vena femoralis.		
50″						
29′ 35″	50,5	76,5	0,66			
30′ 15″	56,75	82,5	0,69			
55″	61,75	86,5	0,715		+ 0,115	+ 0,01
31′ 20″	63,25	86,5	0,73			
33′ 10″	67,75	91	0,74			
20″	69	92	0,75			
36′ 5″	71	90,5	0,785			
46′ 10″	48	70,5	0,68			
57′				Tod aus anderen Ursachen.		

Versuch XVI.

und Nr. 6. 6800 g. Am 9. Juli 1904 beiderseits Carotis externa, cipitalis und Art. thyreoidea unterbunden. w stieg von 0,76 nach enöser Injection von Strophanthin mit dem ruck auf 0,83 um 0,07.

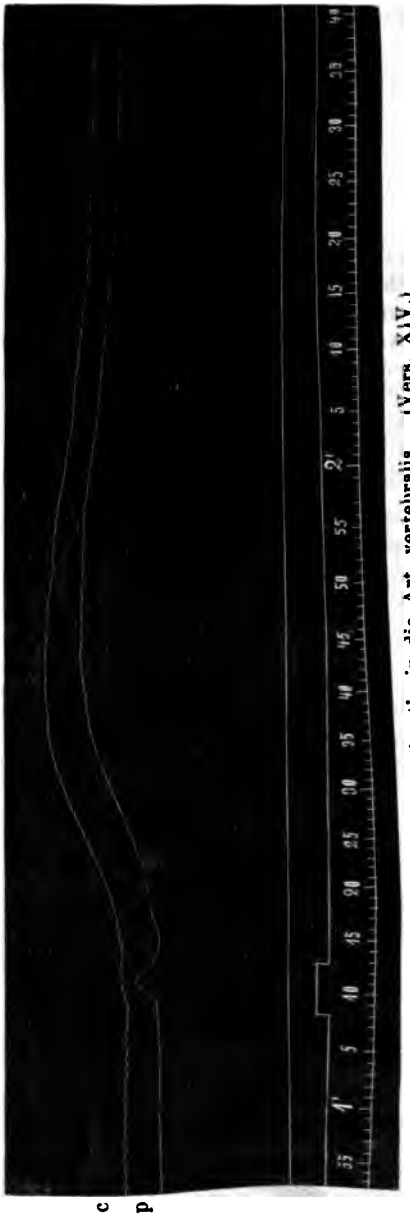


Fig. 5. 0,1 mg Strophantin in die Art. vertebralis. (Vers. XIV.)

ine qualitativ ganz ähn- Wirkung wie die Digi- örper hat das Tetra- o-β-naphthylamin auf efäßwandungen. Es steidurch peripher erzeugte verengerung den Blut- . In den Versuchen . Pick wirkt es viel ger auf die Gehirnge- als das Strophantin. der folgende Versuch , ist die Gefäßkonstrik- m Schädel bei Hunden Tetrahydro-β-Naphthy- mit der Hürthle- Methode eben noch veisbar.

Versuch XVII.

und Nr. 1. 9250 g. i 1904. Erhält 0,18 Mor- uriat. Nach eingetretener se wird die Carotis in- dextra und Carotis externa nit der zugehörigen A. abgebunden. Manometer Röhrenfüllung: Con- Natriumbicarbonat und mfluoridlösung zu glei- Teilen. Die Druckwerte er mit dem Planimeter, als je 20″ von den Schrei- umschriebenen Flächen

ermittelt und die abgelesene Anzahl der Rollenumdrehungen direkt in die Tabelle eingestellt.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
42′ 10″	2,17	4,44	0,49	0,01 Tetrahydro-β-Naphthylamin-Chlorhydrat in eine Vena femoralis.	+ 0,06
30″					
44′ 32″					
36″					
45′ 35″	2,725	5,205	0,52		
55″					
46′ 50″	2,90	5,275	0,55		
47′ 10″					

In einem zweiten Versuche (Hund Nr. 2) war die Verengerung nach einer kurzen während der Injection auftretenden Erweiterung deutlicher; die w-Schwankung betrug —0,10, doch trat dieselbe erst bei wieder normalem Blutdrucke hervor. Eine zweite Injection verengerte wieder um + 0,10, der Blutdruck sank dabei aber um ein geringes. — Wenn diese Versuche auch übereinstimmend mit den Pick'schen ausgefallen sind, so möchte ich ihnen doch nicht allzuviel Beweiskraft zusprechen, da nach meinen Erfahrungen die Hürthlesche Methode bei Hunden im allgemeinen nicht so eklatante Ergebnisse liefert, wie bei Kaninchen, weil spontane beträchtliche w-Schwankungen nicht selten sind.[1])

Ganz anders war die Wirkung auf Kaninchen. Bei diesen Tieren trat in allen Versuchen mit einer Ausnahme, wo keine Wirkung zu verzeichnen war, eine sehr deutliche Erweiterung der Gehirngefäße ein.

Versuch XVIII.

Kaninchen Nr. 15. 2050 g. Operiert am 3. Juni 1904. Präparation l. vide Versuch I. Am 4 Juni 1904. A. subclavia dextra und A. carotis externa sinistra unterbunden. Manometer links. Tracheotomie.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 34′ 38″	23	34,5	0,67	Beginn des Versuches.	
6 h 1′ 50″	19,5	28	0,70		
51″	19,5	27,5	0,71		
52″				0,5 ccm 0,155 % Lösung von Tetrahydro-β-Naphthylamin-Chlorhydrat in die Arteria vertebr.	— 0,19
3′ 3″					
25″	14	24	0,585		
40″	14	27	0,52		
4′ 1″	18	28,5	0,64		
7′ 7″	21	31	0,68		
11′ 50″	33	45	0,735		
18′ 37″	27	36,5	0,74		

1) Siehe auch Biedel und Reiner l. c.

Versuch XIX.

Kaninchen Nr. 16. 2050 g. Operiert am 3. Juni 1904. Präparation I. Am 5. Juni 1904. Manometer links, Tracheotomie und künstliche Respiration, Subclavia dextra und Carotis externa sinistra abgebunden.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
11 h 18′ 15″	11,5	25,5	0,45	Beginn des Versuches.	
50′ 30″	15,5	30	0,52		
55″	15	29,5	0,51		
56″				2 ccm 2 % Lösung von Tetrahydro-β-Naphthylamin-Chlorhydrat in die Femoral-Arterie peripherwärts.	— 0,22
51′ 27″	16	36,5	0,44		
35″					
50″	10	32,5	0,31		
52′ 15″	11	38,5	0,29		
53′ 9″	15	38	0,395		
54′	15,5	37,5	0,41		
12 h 2′	15	34	0,44		

Versuch XX.

Kaninchen Nr. 19. 2600 g. Operiert am 7. Juni 1904. Carotis interna dextra unterbunden, desgleichen die Carotis communis sinistra und die Seitenzweige über der Unterbindungsstelle, sowie die von der Carotis interna abgehende A. occipitalis. 8. Juni 1904. Carotis externa sinistra abgebunden. Manometer links. Arteria femoral. zur Injection bloßgelegt.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung	
11 h 41′ 26″	40	53,5	0,75	Beginn des Versuches.		
12 h 24′ 10″	53	72	0,735			
25′ 53″	53	72	0,735			
59″				1,5 ccm einer 1,55 % Lösung. Tetrahydro-β-Naphthylamin-Chlorhydrat in die Arteria femor. peripher.	— 0,15	— 0,08
26′ 13″						
27′ 1″	31	46,5	0,67			
42″	31,5	54	0,58			
28′ 27″	39,5	61,5	0,65			
29′ 20″	47	67	0,70			
30′ 40″	51	70,5	0,72			
32′ 30″	52,5	70	0,75			

Man ersieht aus den Versuchen, daß das Verhalten des Blutdruckes beim Kaninchen unter dem Einflusse von β-Tetrahydronaphthylamin dem bei Hunden beobachteten nicht vollkommen analog ist. Zunächst findet während der Injection stets eine beträchtliche Senkung des Druckes statt, die sich bei manchen Tieren zwar rasch ausgleicht und von einer recht erheblichen Drucksteigerung gefolgt sein kann (Versuch XVIII und XIX), bei manchen Tieren aber nur langsam und unvollständig verschwindet (Vers. XX), ohne daß später

eine Drucksteigerung einträte. Die Erweiterung der Gehirngefäße verschwindet, sobald der Blutdruck wieder die normale Höhe erreicht hat (Vers. XX), oder dauert noch kurze Zeit bei bereits erhöhtem Blutdruck an (Vers. XVIII), während sie in Vers. XIX im ganzen Verlaufe der Drucksteigerung deutlich bleibt. — Es scheint darnach wenigstens in einigen Versuchen ein Verhalten vorzuliegen, welches in Anbetracht des peripheren Angriffspunktes des Tetrahydro-β-naphthylamin auf einen Antagonismus zwischen Körper- und Gehirngefäßen unter dem Einfluß dieses Stoffes hinweisen würde. Wir haben oben gezeigt, daß die inneren Schädelgefäße auf peripher wirkende Stoffe höchst wahrscheinlich principiell ebenso reagieren, wie die Körpergefäße, und daß ein Antagonismus nur bei central angreifenden vasomotorischen Substanzen ersichtlich ist, wir hätten es also hier mit einer Ausnahme von dieser Regel zu tun. Bei dem geringen vorliegenden Versuchsmaterial möchte ich jedoch diese Frage noch nicht als abgeschlossen betrachten, zumal auch eine Beteiligung des Centrums am Zustandekommen der Blutdrucksteigerung angenommen wird.[1]) Bei der ausgesprochen pyretischen Wirkung dieses Stoffes am Kaninchen ist es bemerkenswert, daß seine acute Wirkung auf die Gehirngefäße völlig der der acuten, vorübergehenden des Wärmestichs analog ist.[2])

C. *Neue Beiträge zur vasomotorischen Wirkung der Analgetica im Schädelinnern.*

Unter den neu eingeführten Analgeticis, die meist nur neue Verbindungen bezw. Combinationen der bereits untersuchten Typen analgetischer Arzneistoffe wie Antipyrin, Phenetidin usw. darstellen, nimmt das Diaethylvaleriansäureamid, als ein Körper der Fettreihe, in der bisher keine Analgetica gefunden wurden, ein besonderes Interesse in Anspruch. Dieser Körper wird von den Höchster Farbwerken erzeugt und kommt unter dem Namen Valyl in den Handel. Von Kionka[3]) ist es namentlich als Nervinum und als Ersatz der Baldrianpräparate empfohlen worden, soll aber auch insbesondere bei nervösen Hemikranien gute Dienste leisten. Eine größere Reihe von mit der Hürthleschen Methode ausgeführten Versuchen, von denen ich einige mitteile, hat gezeigt, daß das Valyl eine beträchtliche Tonusherabsetzung der intracraniellen Gefäße bewirkt, welche bei dem gleichzeitig gesteigerten Blutdruck zu einer reichlicheren Durchströmung des Schädelinhaltes führen muß. Die am Valyl beobachtete Wirkung ist durchaus der vom Coffeïn festgestellten analog. Ob die durch Valyl gesetzte Drucksteigerung, ebenso wie die durch

1) Stern, Virchows Archiv. Bd. CXV. S. 13. 1889 und Pembrey und Hale White, Preliminary comm. to the physiol. soc. Dec. 1903. Citiert nach O. Loewi, Pharmak. d. Wärmehaushaltes, Ergebnisse der Physiologie. 1904. S. 332.

2) Wiechowski l. c.

3) Kionka, Arch. internation. de Pharmakodynomie. XII.

Coffeïn bewirkte, ihre Ursache in einer Reizung des Vasomotorencentrums hat — wie es nach den vorliegenden Angaben wahrscheinlich ist —, muß erst erforscht werden.

Versuch XXI.

Kaninchen Nr. 15. 2050 g. Operiert am 3. Juni 1904. Präparation I. (vide Versuch II.) Versuch am 4. Juni 1904. Carotis externa sinistra und A. subclavia dextra nach Abgang der A. vertebr. abgebunden, hier eine Injectionskanüle hirnwärts eingebunden. Manometer links. Tracheotomie. (Siehe Fig. 6 S. 422.)

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
5 h 36′ 5″	24	35	0,69		
21″				1 ccm 2 % Valyl in d. Art. vertebr. dextra.	— 0,25
26″					
51″	25,5	58,5	0,44		— 0,09
37′ 15″	26,5	57	0,465		
28″	32,5	57,5	0,565		+ 0,055
44″	35	58	0,605		
58″	35	53,5	0,655		
38′ 15″	37	55	0,67		
42′	42	57,5	0,73		
40″	42,5	58	0,73		
45′ 5″	42,5	57	0,745		

Versuch XXII.

Kaninchen Nr. 20. 2360 g. Operiert am 8. Juni 1904. Präparation II. Versuch am 10. Juni 1904. Carotis externa sinistra abgebunden. Manometer links. Tracheotomie. In die Vena femoralis eine Injectionskanüle eingebunden.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
11 h 59′ 15″	31	52	0,59		
40″	30,5	52	0,59		
45″				2 ccm 2,7 % Valyllösung in der Vena femoralis.	— 0,11
47″					
12 h 3′ 25″	40	68,5	0,585		
5′ 4″	36,5	70	0,52		
	34,5	68	0,51		
	33	69	0,48		
55″	32	66	0,485		+ 0,07
6′ 34″	31	64,5	0,48		
8′ 5″	32	63	0,51		
9′ 5″	32,5	62	0,52		
10′ 5″	33,5	59,5	0,56		
12′ 4″	34	57	0,60		
47″	35,5	57	0,62		
	36,5	56	0,65		
	38	57,5	6,66		

Versuch XXIII.

aninchen Nr. 23. 2040 g. Operiert am 11. Juni 1904. Präparations-pus II. Versuch am 13. Juni 1904. Carotis externa sinistra abgebunden. Tracheotomie zur künstlichen Respiration. Manometer links. In die Vena femoralis eine Injectionskanüle eingebunden.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
h 59′ 27″	39	53	0,74		
h 3′ 51″				1 ccm Valyllösung in die Vena femoralis.	
4′					
30″	42,5	57	0,75		
5′ 27″	40,5	55	0,74		— 0,10
55″	37	53	0,70		
6′ 20″	33,5	52,5	0,64		
7′	33	52,5	0,63		
8′ 45″	32,5	51	0,64		

Wie Versuch XXI und XXII zeigen, besteht manchmal nach bgelaufener Erweiterung die Tendenz zu einer Verengerung der ehirngefäße.

Im Anschluß an diese Versuche habe ich auch das, früher als ntipyreticum gebrauchte, neuerdings zur Behandlung von Myalgien nd Neuralgien[1]) empfohlene Hydrochinon einer Prüfung seiner Wirkung auf die intracraniellen Gefäße unterzogen. Die Versuche nd nicht ganz eindeutig ausgefallen, indem die Wirkung nicht mmer dieselbe war. In vielen Fällen wirkte das Hydrochinon hnlich den Digitaliskörpern und den Extrakten von chromaffinem ewebe, das heißt unter starker Blutdrucksteigerung nahm der onus der Gehirngefäße mächtig zu. In einer großen Mehrzahl er Fälle war mit oder ohne Blutdrucksteigerung eine Wirkung auf ie inneren Schädelgefäße nicht vorhanden; in einer kleinen Minderahl war gar eine Erweiterung der Gehirngefäße zu beobachten. on 17 Tieren wirkte das Hydrochinon an 5 Tieren verengernd, n 2 Tieren erweiternd und an 10 Tieren gar nicht auf die Hirnefäße. — Die Wirkung auf Blutdruck und innere Schädelgefäße itt bei geeigneter Dosierung ein, ohne daß es zu dem bekannten llgemeinen Muskelzittern kommt, ist also von diesem unabhängig. ltere, wenn auch nur schwach nachgedunkelte Lösungen sind eist unwirksam.

Versuch XXIV.

aninchen Nr. 26. 1820 g. Operiert am 16. Juni 1904. Präparations-pus I. Versuch am 18. Juni 1904. Subclavia dextra abgebunden und

1) E. Meyer, Berliner klin. Wochenschr. S. 133. 1904. Vgl. auch Kaner, Dieses Archiv. Bd. L. 1903. S. 46.

in dieselbe eine Kanüle eingeführt, desgleichen in die Vena femoralis. Carotis externa sinistra abgebunden. Manometer links.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung	
6 h 30′ 8″	30,5	38	0,80			
30″	30,5	38	0,80			
31″				4 ccm 0,5 % Hydrochinonlösung in die Vena femor.		
50″	34	45	0,755			
31′ 50″	62,5	73,5	0,85		+ 0.11	
32′ 55″	64,5	73,5	0,88			+ 0,05
40″	63	71,5	0,88	Leichtes Muskelzittern.		
34′ 5″	60	67	0,90			
37′ 35″	50,5	55,5	0,91	Kein Muskelzittern.		
45′ 10″	37,5	42,5	0,88			
46′ 20″	32,5	38	0,85			

Versuch XXV.

Kaninchen Nr. 32. 2500 g. Am 22. Juni 1904 unmittelbar vor dem Versuche operiert. Präparationstypus II. Manometer links. In die Vena femoralis eine Injectionskanüle eingeführt.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
12 h 9′ 2″	53	64	0,83	Beginn des Versuches.	
33′ 15″				4 ccm 0,5 % Hydrochinonlösung in der Vena femoralis.	
25″					
34′ 5″	68,5	78,5	0,875		+ 0,08
8″	67	74	0,91		
38′ 5″	60	68	0,88		
39′	59	66	0,90		
43′ 8″	47,5	58	0,82		

V.

Da uns unsere früheren Untersuchungen zu dem Schlusse geführt haben, daß die analgetische Wirkung möglicherweise eine antagonistische, auf der Beseitigung eines pathologischen vasomotorischen Effektes beruhende sein könnte, war es nunmehr unser Bestreben, im Tierexperimente Verhältnisse zu schaffen, welche eine allfällige antagonistische Wirkung der hierher gehörenden Substanzen dartun könnten. Bei der Auswahl von Eingriffen, welche diesem Zwecke dienen sollten, waren sowohl experimentell beobachtete Effekte auf den Contractionszustand der intracraniellen Gefäße als auch alle jene pathologischen Zustände heranzuziehen, deren Vorhandensein beim Menschen häufig von Kopfschmerzen begleitet ist. In erster Linie wurde an die Verwendung der Sympathicusreizung gedacht. Die durch diese gesetzte Tonuszunahme der inneren Schädelgefäße ließe sich vielleicht durch verschiedene Substanzen beeinflussen, andererseits

bestand die Möglichkeit, daß die festgestellte Wirkung mancher Analgetica an das Funktionieren des Halssympathicus gebunden sei. Leider erwies sich dieser Weg als ungangbar, weil die Sympathicusreizung einerseits nicht bei allen Tieren eine Wirkung auf die inneren Schädelgefäße erkennen läßt, andererseits aber selbst im Falle der Wirksamkeit der elektrischen Reizung sich der gesteigerte Contractionszustand der Gehirngefäße nicht gleichmäßig und lange genug erhalten läßt, um während desselben einen Einfluß zugeführter Agentien beobachten zu können. Alle dahin zielenden Versuche, wie Application der Analgetica während der Reizung oder nach (lange Zeit vorher) erfolgter Exstirpation der obersten Sympathicusganglien lieferten keine greifbaren Resultate. Wenig erfolgreich war auch das Studium der Analgetica im Zustande einer durch Gifte erzeugten Änderung der Weite der intracraniellen Gefäße. Wir haben zwar feststellen können, daß die Salicylsäure auch auf die durch Coffeïn oder Chloralhydrat erweiterten Gehirngefäße zusammenziehend wirke, und haben neuerdings gesehen, daß große Gaben von Amylnitrit die durch Hydrochinon gesetzte Verengerung der inneren Schädelgefäße vorübergehend aufhebt; aber im allgemeinen erwiesen sich die pharmakologischen Wirkungen als zu wenig gleichmäßig und andauernd, um eine einwandfreie Versuchsunterlage zu bieten.

Wir versuchten daher weiter die Erzeugung pathologischer Zustände, welche beim Menschen in Beziehung zum Auftreten von Kopfschmerzen stehen. Wenn von dem habituellen Kopfschmerz und der Migräne abgesehen wird, so beobachtet man in der menschlichen Pathologie das Vorkommen von Kopfschmerzen bei Vergiftungen, Obstipationen, beim Fieber (in den acuten Infektionskrankheiten), bei Urämie und namentlich bei Erkrankungen des Schädelinhaltes, acuten und chronischen Meningitiden, sowie raumbeschränkenden Krankheiten im Schädel, die zu einer Steigerung des Subarachnoidealdruckes führen (Tumoren, Gummen, Cysticercen usw.). Eine Veränderung in dem Contractionszustande der intracraniellen Gefäße unter dem Einflusse von den genannten Krankheiten analogen Zuständen läßt sich im Tierexperimente nur für Vergiftungen und die Steigerung des Subarachnoidealdruckes beobachten, weil die anderen genannten Krankheiten, wie das Fieber und die Urämie sich nicht in acuter Weise, während der Druckverzeichnung am Kymographion erzeugen lassen und man zur Beurteilung des Contractionszustandes der inneren Schädelgefäße nach der Hürthleschen Methode stets den Vergleich mit der Norm am selben Tiere braucht. Denn eine quantitative Abschätzung der Widerstände ist nicht nur bei ver-

schiedenen Tieren, sondern auch am selben Tiere mit der Hürthle-schen Methode in ihrer jetzigen Form ausgeschlossen, und es ist andererseits unmöglich, dasselbe Tier zweimal, vor dem Eingriff und später, wenn oft erst nach vielen Stunden oder nach Tagen der beabsichtigte pathologische Zustand eingetreten ist, ein zweites Mal zur Feststellung des Tonus der Hirngefäße an das Kymographion zu bringen. Die Beobachtung, die ich in meiner früheren Arbeit über die unmittelbare Wirkung des Wärmestichs (vorübergehende Erweiterung) erwähnt habe, läßt sich, wenn man auch jede Blutung bei der Vornahme desselben ausschließen kann, doch nicht für den Zustand im Fieber heranziehen, da dieses erst längere Zeit nach der Verletzung oder Reizung des Streifenkörpers auftritt. — Wenn uns unter diesen Umständen die Wirkung jener pathologischen Zustände auf die inneren Schädelgefäße selbst verborgen bleibt, so können wir sie doch zum Studium unserer Frage heranziehen, indem wir die Reaktion der Gehirngefäße solcher kranker Tiere auf Analgetica untersuchen. Zu solchen Versuchen ist besonders das Antipyrin geeignet, welches nach unseren Beobachtungen an normalen Tieren keinen merkbaren Einfluß auf den Tonus der inneren Schädelgefäße hat. (Es soll hier nicht die Behauptung aufgestellt werden, daß irgendwie kranke Tiere qualitativ anders auf pharmakologische Agentien reagieren, als gesunde Individuen, aber das Bestehen von quantitativen Differenzen, namentlich wo es sich um die Wirkung lähmender Stoffe auf durch die Krankheitsursache gereizte Organe handelt, dürfte wohl nicht von der Hand zu weisen sein. Die Wirkung der Antipyretica, welche fast durchweg analgetische Eigenschaften entfalten, auf fiebernde und gesunde Tiere bietet hier eine willkommene Analogie. Die für die Antipyrese verantwortlich gemachte Lähmung des Wärmeregulationscentrums läßt sich leicht an der Temperaturherabsetzung fiebernder Tiere demonstrieren; um sie bei gesunden Tieren ebenfalls wahrzunehmen, bedarf es aber komplicierterer Versuchsanordnungen.) — Wie ich bereits mitgeteilt habe (l. c. p. 405), wirkt das Antipyrin an durch Wärmestich fiebernden Tieren im Sinne einer Tonusherabsetzung auf die inneren Schädelgefäße. Wir haben nun weiter die Antipyrinwirkung an zwei urämischen Tieren beobachtet und konnten bei diesen das völlig gleiche Verhalten feststellen. Als Beleg sei Vers. XXVI angeführt.

Versuch XXVI.

aninchen Nr. 40. 1770 g. Am 25. Juni 1904 beiderseits der Nierenlus abgebunden. Am 27. Juni 1904 Präparationstypus II. Manometer links. In die Vena femoralis eine Injectionskanüle eingeführt.

Zeit	p	c	w	Bemerkungen	w-Schwankung
h 25′ 24″	52,5	65,5	0,80		
26′ 10″	58	70,5	0,82		
15″				9 ccm 2 % Antipyrinlösung in die Vena femoralis.	— 0,16
44″					
27′ 12″	52	68,5	0,76		
55″	47,5	69	0,69		
28′ 34″	44	67	0,66		
30′ 10″	44,5	67	0,66		— 0,06
35″	43,5	63,5	0,69		
32′	43	60	0,72		
35′ 35″	43,5	58,5	0,74		
39′ 10″	43	56,5	0,76		

Schließlich haben wir versucht, die Wirkung der Analgetica auf en Tonus der inneren Schädelgefäße während eines vermehrten ubarachnoidealdruckes zu studieren. Die Steigerung desılben durch Aufblasen eines unter die Dura mater gebrachten ummiballons bewirkt naturgemäß eine sich graphisch sehr schön arstellende mechanische Verengerung der Gehirngefäße. Doch ist ı bis nun noch nicht gelungen, ihr eine gleichmäßige längere auer zu geben, sodaß über die Wirkung der Analgetica auf eine ılche mechanische Compression zur Zeit noch nichts berichtet werən kann. Das Studium einer allfälligen solchen Wirkung sowie ıdererseits das der Wirkung der Analgetica auf die Höhe des Sub·achnoidealdruckes selbst, welches möglicherweise neue Befunde ır Charakterisierung der analgetischen Wirkung liefern könnte, ıll den Gegenstand weiterer Versuche bilden.

Die Ergebnisse der mitgeteilten neuen Untersuchungen zur Errschung der analgetischen Wirkung haben die in meiner früheren rbeit veröffentlichten bestätigt und erweitert; ich fasse sie unter urückgreifen auf jene folgendermaßen zusammen:

1. Die Hürthlesche Methode läßt mit Sicherheit Tonusschwanungen der inneren Schädelgefäße erkennen, und ihre Ergebnisse erden durch gleichzeitige vasomotorische Vorgänge in anderen efäßgebieten nicht beeinflußt.

2. Es ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß die ıtracraniellen Gefäße auf peripher angreifende vasootorische Agentien prinzipiell, wenn auch in ver-

schiedenem Ausmaße, ebenso reagieren, wie die übrigen Körpergefäße, daß sie jedoch vom allgemeinen vasomotorischen Centrum aus weder reflectorisch noch direkt durch Gifte, welche dort angreifen, beeinflußt werden.

3. Da das Antipyrin im Fieber sowohl als bei urämischen Tieren, nicht aber an normalen Tieren eine Tonusabnahme der intracraniellen Gefäße bewirkt, scheint diese Wirkung eine antagonistische, in der Beseitigung eines pathologischen Reizzustandes gelegene zu sein. Da ferner die übrigen auch am gesunden Tiere wirksamen Analgetica ebenfalls in der überwiegenden Mehrzahl (die Ausnahmen, Salicylsäure und Hydrochinon, sind wahrscheinlich nicht symptomatische, sondern ätiologische Analgetica) eine oft in deutlichem Gegensatz zu dem Verhalten der Körpergefäße stehende Tonusabnahme der inneren Schädelgefäße bewirken und ihre gleichzeitig antipyretische Wirkung die Folge der Lähmung eines Wärmeregulationscentrums ist, gelangen wir zu der Ansicht, daß die analgetische Wirkung gleicher Weise in letzter Linie Ausdruck einer Lähmung ist. Ob die beobachtete Tonusabnahme der inneren Schädelgefäße unter dem Einflusse der symptomatischen Analgetica durch periphere Gefäßlähmung oder durch Lähmung eines vom allgemeinen Vasomotorencentrum unabhängigen Gehirngefäßnervencentrum erfolgt, ist unentschieden. Die eigentümliche Wirkung der Verletzung des Corpus striatum macht es nicht unwahrscheinlich, daß dort ein Gefäßnervencentrum für das Gehirn gelegen sei, welches in Beziehung zum Wärmeregulationscentrum steht.

XXIV.

Untersuchungen über die Ausscheidung und den Nachweis des β-Naphthols im Harn nach Einführung kleiner Dosen von Naphthalin, Benzonaphthol und β-Naphthol.

Von

Prof. Dr. G. Edlefsen in Hamburg.

Im Jahre 1888 habe ich in einem Vortrage[1]) das in vieler Hinsicht ungewöhnlich interessante Verhalten des Naphthalinharns besprochen und dabei auf einige früher nicht bekannte beachtenswerte Reaktionen desselben aufmerksam gemacht, deren eine — die erst längere Zeit nach der Entleerung des Harns und nur während eines kurzen Zeitraumes zu beobachtende Rotfärbung mit Essigsäure oder Carbolsäure — ich unerkärt lassen mußte, während ich die andern auf die Anwesenheit von β-Naphthol im Naphthalinharn zurückführen zu dürfen glaubte. Ich habe damals gemeint, weitere Ermittelungen den Chemikern überlassen zu müssen, und mich der Hoffnung hingegeben, daß meine Mitteilungen vielleicht von neuem die Aufmerksamkeit der Vertreter der physiologischen Chemie auf den Naphthalinharn als dankbares Untersuchungsobjekt hinlenken und ihnen Veranlassung geben würden, meine Angaben auf ihre Richtigkeit zu prüfen, vor allem aber auch Untersuchungen über die Ursache der erwähnten Säurereaktion anzustellen, deren Auftreten und Verschwinden innerhalb eines gewissen, der Ausscheidung des Harns folgenden Zeitraums ein so ungewöhnliches Vorkommnis auf dem Gebiete der Harnchemie darstellt, daß es sich wohl lohnen würde, den Gründen dieser merkwürdigen Erscheinung nachzuforschen.

Meine damalige Hoffnung hat sich nicht erfüllt. Jetzt habe ich selbst, durch einige gelegentliche Beobachtungen darauf hingeführt,

1) Edlefsen, Über das Verhalten des Harns nach Naphthalingebrauch. Verhandlungen des VII. Congresses für innere Medicin zu Wiesbaden. 1888. S. 435—445

die Untersuchungen wieder aufgenommen und dabei manches Neue gefunden, was mir der Mitteilung wert zu sein scheint, während ich zugleich zu der Erkenntnis gelangt bin, daß einige meiner früheren Angaben einer Berichtigung bedürfen. Um mich darüber zu vergewissern und um auch noch sicherere Grundlagen für die richtige Deutung gewisser am Naphthalinharn zu beobachtenden Erscheinungen zu gewinnen, habe ich mich ferner veranlaßt gesehen, die Untersuchung des nach Einführung von Benzonaphthol, Betol und β-Naphthol entleerten Harns zum Vergleich heranzuziehen, und auch diese hat mir die Kenntnis einiger neuen Tatsachen verschafft, über welche ich im zweiten Abschnitt dieser Arbeit ausführlicher berichten werde.

I. Von der β-Naphtholglukuronsäure abhängige Reaktionen des Naphthalinharns.

Ich beginne mit der Beschreibung einer besonders hübschen Reaktion, die ich erst kürzlich kennen gelernt habe und deren Auffindung, weil das β-Naphthol ein durchaus verwandtes, nur wieder in einem wesentlichen Punkte abweichendes Verhalten zeigt, für mich eben der Ausgangspunkt für die weiteren Untersuchungen geworden ist, die sich namentlich auf die Frage nach der Anwesenheit von β-Naphthol im Naphthalinharn und dessen Beziehung zu den früher von mir beschriebenen Reaktionen richteten.

Versetzt man 8—10 ccm des frisch gelassenen, nur eben erst abgekühlten Harns im Reagenzglase mit 4—5 Tropfen Eisessig und darauf mit 3—4 Tropfen einer 1 proz. Natriumnitritlösung, so färbt sich die Probe nach der Mischung durch einmaliges Umkehren des verschlossenen Glases in einigen Minuten, je nach ihrem Gehalt an Naphthalinderivaten mehr oder weniger dunkel fuchsinrot. Schüttelt man, nachdem die Farbe ihre volle Intensität erlangt hat, mit Äther, so färbt sich dieser citronengelb und die darunter stehende Flüssigkeit, deren rote Farbe vorher, wie man übrigens eigentlich erst beim Vergleich mit der mit Äther ausgeschüttelten Probe deutlich wahrnimmt, einen etwas gelblichen Farbenton zeigte, erscheint jetzt fast rein purpurrot. Auch Chloroform färbt sich beim Ausschütteln gelb, meistens noch etwas dunkler als der Äther.

Diese so außerordentlich leicht ohne nennenswerten Zeitverlust mit den einfachsten Hülfsmitteln auszuführende und nur nach Einführung ganz kleiner Einzeldosen von Naphthalin (0,3—0,4) zuweilen, nach größeren (0,5—0,75) nie fehlschlagende Reaktion eignet sich offenbar

vorzüglich für den Praktiker, der festzustellen wünscht, ob das von ihm verordnete Mittel wirklich genommen wurde oder nicht. Allerdings wird das Naphthalin jetzt wohl nur noch selten angewandt, seitdem dafür in dem viel besser zu nehmenden, geschmack- und geruchlosen Benzonaphthol ein, wie es scheint, vollkommen gleichwertiger Ersatz geboten wurde. Wer aber die biologisch-chemische Seite der Frage studieren und sich über die Umwandlungen, die das Naphthalin bei seinem Durchgang durch den menschlichen Organismus erfährt, unterrichten will, findet in dieser Reaktion das bequemste Mittel, um den Gang der Ausscheidung der Naphthalinderivate zu verfolgen und sofort einen gewissen Anhalt für die Beurteilung der Menge zu gewinnen, in welcher diese mutmaßlich in jeder der Reihe nach entleerten Harnportion vorhanden sein werden. Einigermaßen scheint mir jedenfalls der Ausfall der Reaktion, d. h. die mehr oder minder große Intensität der eintretenden Rotfärbung dafür maßgebend zu sein.

Eine wässerige β-Naphthollösung (2 Tropfen einer concentrierten alkoholischen Lösung auf 10—12 ccm Wasser) gibt nun, wenn man statt der Essigsäure konzentrierte Salzsäure (3—4 Tropfen) zum Ansäuern benutzt, mit Natriumnitrit ganz dieselbe Farbenreaktion. Im ersten Augenblick färbt sich die Flüssigkeit gelb, dann aber sofort und in allmählich zunehmender Stärke schön fuchsinrot und auch hier tritt Gelbfärbung des Äthers und Chloroforms beim Ausschütteln und zugleich eine reinere Rotfärbung der wässerigen Flüssigkeit ein; es entstehen also ganz ebenso, wie beim Naphthalinharn, zwei Farbstoffe. Stellt man dagegen, wie beim Harn, die Probe mit Eisessig und Natriumnitrit an, so tritt immer nur Gelbfärbung der Lösung ein, die allmählich unter Trübung der Flüssigkeit intensiver wird. Dasselbe, d. h. nur Gelbfärbung in allmählich zunehmender Stärke beobachtet man nun wieder am Naphthalinharn, wenn man statt der Essigsäure Salzsäure verwendet: Also eine merkwürdige Übereinstimmung hinsichtlich der Art der entstehenden Farbstoffe und ein ebenso merkwürdiger Gegensatz in bezug auf die Entstehungsbedingungen.

Die Übereinstimmung geht übrigens noch weiter. Sie zeigt sich auch darin, daß beim β-Naphthol sowohl, wie beim Harn die rote Farbe, und zwar auch die nach dem Ausschütteln mit Äther zurückbleibende, im Laufe von 12—24 Stunden mehr und mehr abblaßt und schließlich in eine citronen- oder orangegelbe, beim Naphthalinharn mehr braungelbe übergeht und daß sie durch Zusatz von Alkali sofort zum Schwinden gebracht, d. h. in eine gelbe oder braungelbe übergeführt werden kann, nur mit dem Unterschiede, daß bei der β-Naphtholprobe der Übergang vom Rot zum Gelb, wie bei einer alkalimetrischen Bestimmung, genau

mit dem Neutralisationspunkt zusammenfällt, während er beim Naphthalinharn erst mit dem Eintritt eben bemerkbarer alkalischer Reaktion erfolgt. Dieser aus dem roten hervorgegangene gelbe Farbstoff geht nun nur aus der neutralen oder (beim Naphthalinharn) schwach alkalischen Lösung in Äther oder Chloroform über, und ebenso läßt sich nachweisen, daß auch bei Behandlung der β-Naphthollösung mit Eisessig und des Naphthalinharns mit HCl und Natriumnitrit zwei gelbe Farbstoffe entstehen, von denen der eine nur aus der sauren, der andere nur aus der neutralen oder schwach alkalischen Lösung von Äther aufgenommen wird.

Nach alledem könnte man vielleicht zunächst an die Möglichkeit denken, daß die Reaktion auch beim Naphthalinharn von darin enthaltenem β-Naphthol herrührte und nur durch die Einwirkung irgend eines Harnbestandteils in dieser eigentümlichen Weise modifiziert würde. Allein, muß schon das Auftreten von freiem Naphthol im Harn nach kleinen Dosen Naphthalin als so gut wie ausgeschlossen gelten, so spricht gegen diese Annahme auch, wie es scheint, die Tatsache, daß eine Auflösung von β-Naphthol in normalem Harn und ebenso der nach Einführung von Benzonaphthol und Betol entleerte Harn, in dem doch jedenfalls β-Naphthol in irgend einer Form enthalten sein wird, dieses Verhalten nicht zeigt, sondern sich sowohl mit Essigsäure, als auch mit Salzsäure und Natriumnitrit immer nur gelb, niemals rot färbt. Nach den Untersuchungen von Lesnik und Nencki[1]) darf man ja auch bereits erwarten, daß das Naphthol im Naphthalinharn als Glukuronsäure erscheinen wird, und von der β-Naphtholglukuronsäure kann man sich schon leichter vorstellen, daß sie sich dem β-Naphthol ähnlich verhalten werde, ohne doch genau mit ihm übereinzustimmen; allerdings auch nur von dieser und nicht von der α-Verbindung, die nach den genannten Autoren die gewöhnliche Ausscheidungsform des Naphthols nach Naphthalingebrauch darstellt. Denn, da eine α-Naphthollösung sich sowohl mit Eisessig, als auch mit HCl und Natriumnitrit immer nur gelb färbt, legt das verwandte Verhalten des β-Naphthols jedenfalls den Schluß nahe, daß es die β-Naphtholglukonsäure sei, welche die Rotfärbung des Harns bei der Natriumnitritprobe mit Eisessig bewirkt.

---

1) Lesnik und Nencki, Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. Jahrg. XIX. S. 1534—1538.

Wie es scheint, wird überhaupt nach kleinen Dosen von Naphthalin (0,3—0,75 g), wie ich sie bei diesen Untersuchungen zur Anwendung brachte, immer nur β-Naphthol an Glukuronsäure (und teilweise, worauf ich noch zurückkommen werde, an Ätherschwefelsäure) gebunden ausgeschieden. Das wird schon dadurch bewiesen oder wenigstens wahrscheinlich gemacht, daß die Penzoldsche Probe gewöhnlich ein, wenn nicht ganz negatives, so doch sehr zweifelhaftes Resultat gibt, ferner aber auch dadurch, daß bei der Chlorkalkprobe (s. u.) immer nur Gelbfärbung eintritt, die, wie man namentlich beim (nicht zu lange verzögerten) Ausschütteln mit Äther erkennt, nicht durch Beimischung des aus dem α-Naphthol entstehenden violetten Farbstoffs verunreinigt wird. α-Naphtholglukuronsäure in leicht nachweisbarer Menge habe ich nur nach größeren Dosen und vor allem bei anhaltendem Gebrauch von Naphthalin im Harn gefunden.

Die Annahme, daß die in Rede stehende Reaktion des Naphthalinharns durch die Gegenwart der β-Naphtholglukuronsäure veranlaßt werde, scheint nun in der Tat durch die folgenden Beobachtungen und ebenso durch das weiter unten zu besprechende Verhalten bei der Chlorkalkprobe bestätigt zu werden. Ich wage nicht bestimmt zu behaupten, daß dadurch schon der sichere Beweis dafür geliefert ist, da meine Zeit und mein Material für eine Reingewinnung der β-Naphtholglukuronsäure nicht ausgereicht hat; aber ich glaube, man wird zugeben müssen, daß das Resultat der folgenden Untersuchungen mit einiger Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der obigen Annahme spricht.

Der die fragliche Reaktion gebende Körper läßt sich nämlich, ganz, wie dies nach Lesnik und Nencki für die Naphtholglukuronsäuren gilt, durch Fällung mit Bleiessig völlig oder bis auf Spuren aus dem Harn entfernen und aus dem ausgewaschenen Bleiniederschlage durch Behandlung mit salzsäurehaltigem Alkohol wiedergewinnen. An dem so gewonnenen alkoholischen Filtrat kann man nach Neutralisation der Salzsäure durch kohlensaures Natrium sofort die Probe mit Eisessig und Natriumnitrit anstellen. Es tritt — nur langsamer als beim Harn — Rotfärbung von je nach der Verdünnung größerer oder geringerer Intensität ein, und aus der roten alkoholischeu Lösung nimmt Chloroform, obgleich die Farbe viel reiner purpurrot erscheint, als bei der am ursprünglichen Harn angestellten Probe, immer einen gelben Farbstoff auf; ebenso natürlich auch Äther nach genügender Verdünnung mit Wasser.

Die Verlangsamung des Eintritts der Rotfärbung ist in diesem Falle darauf zurückzuführen, daß die Bildung der Farbstoffe in alkoholischer Lösung bei Verwendung der gleichen geringen Menge von Natriumnitrit viel langsamer vor sich geht als in wässeriger. Wenn

man, wie es vor kurzem von Schlesinger[1]) zum Nachweise des Urobilins im Harn empfohlen wurde, den Naphthalinharn mit dem gleichen Volumen gesättigter alkoholischer Zinkacetatlösung fällt (wodurch der die Reaktion gebende Körper, also mutmaßlich die β-Naphtholglukuronsäure nicht aus dem Harn entfernt wird) und die Probe mit Eisessig und Natriumnitrit an dem alkoholischen Filtrat anstellt, so beobachtet man gleichfalls eine auffallende Verzögerung des ersten Eintritts und der allmählichen Intensitätszunahme der Rotfärbung und dasselbe sieht man auch beim β-Naphthol, wenn man zu der Probe mit Salzsäure und Natriumnitrit statt der wässerigen eine alkoholische Lösung desselben verwendet.

Ferner läßt sich durch einige Minuten fortgesetztes Kochen und schon durch 20—24 stündiges Digerieren mit Eisessig bei Zimmertemperatur ein Teil — durch Kochen meistens der größte Teil — des β-Naphthols aus dem Naphthalinharn frei machen und durch Ausschütteln mit Äther in diesen überführen (Nachweis durch die Resorcinprobe s. u.). Das beweist nun freilich noch nicht, daß es an Glukuronsäure gebunden war, da es, wie wir beim Benzonaphtholharn, der, wie es scheint, immer nur β-Naphtholschwefelsäure enthält, sehen werden, soweit es nur locker gebunden ist, auch aus der Ätherschwefelsäureverbindung durch Kochen mit Eisessig getrennt werden kann. Aber, wenn man den Naphthalinharn lange genug mit einer genügenden Menge von Eisessig gekocht hat, tritt die Rotfärbung mit Natriumnitrit nicht mehr ein. Das β-Naphthol, das alsdann in reichlicher Menge durch Ausschütteln mit Äther zu gewinnen ist, ist also durch dieses Verfahren vollständig aus der Verbindung, die jene Reaktion gab, getrennt worden und das dürfte wohl mit Bestimmtheit dafür sprechen, daß es sich eben um die Glukuronsäureverbindung handelt.

Um eine solche vollständige Trennung des β-Naphthols aus dieser Verbindung zu bewirken, ist es nötig, den Harn mit etwa einem Drittel seines Volumens Eisessig zu versetzen und nach Erreichung des Siedepunktes noch etwa 3 Minuten zu kochen. Als ich anfangs weniger Eisessig (1 ccm auf 10 ccm Harn) verwandte, fand ich, daß allerdings immer β-Naphthol in nicht geringer Menge frei wurde, daß dann aber immer noch, oft ganz intensive, Rotfärbung der Flüssigkeit auf Zusatz von Natriumnitrit eintrat, und selbst das Kochen mit geringen Mengen Salzsäure (1 ccm auf 15 ccm Harn) hatte keinen anderen Effekt. Ich glaubte anfangs schon daraus schließen zu dürfen, daß auch das freie β-Naphthol bei Gegenwart freier Glukuronsäure die Reaktion gebe, und aus diesem Gesichtspunkte schien mir die Tatsache interessant, die ich hier nicht unerwähnt lassen will, daß eine

1) Wilh. Schlesinger, Zum klinischen Nachweis des Urobilins. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 32. S. 561.

reine β-Naphthollösung, wenn man sie mit etwas Citronen- oder Wein- oder Milchsäurelösung vermischt hat, auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit zunächst eine, freilich nicht ganz reine und nicht sehr intensive, aber doch sehr deutliche Rotfärbung annimmt, an deren Stelle erst nach Verlauf einiger Minuten die Gelbfärbung tritt. Aber später habe ich mich überzeugt, daß die fragliche Reaktion nicht mehr eintritt, sobald es gelungen ist, das β-Naphthol vollständig aus seiner Glukuronsäureverbindung zu trennen, wozu das Kochen mit Eisessig in reichlicher Menge vollkommen ausreicht.

Ich glaube hiernach zu dem Ausspruch berechtigt zu sein, daß die Rotfärbung des Naphthalinharns mit Eisessig und Natriumnitrit tatsächlich eine Reaktion, und zwar eine sehr empfindliche Reaktion der β-Naphtholglukuronsäure darstellt und daß dann auch — was für das Folgende von besonderer Wichtigkeit ist — das Ausbleiben dieser Reaktion die Abwesenheit dieser Verbindung in einem naphtholhaltigen Harne beweist. Ich glaube dies um so mehr sagen zu dürfen, als auch das sonstige Verhalten des Naphthalinharns (nach Einführung nicht allzu kleiner Dosen), wie wir gleich sehen werden, im Gegensatz zu demjenigen des Benzonaphthol- und Betolharns auf die Anwesenheit von β-Naphtholglukuronsäure hinweist.

Zunächst habe ich mich jetzt überzeugt, daß auch die seinerzeit von mir beschriebene Gelbfärbung mit Chlorkalk und Salzsäure und die dabei stattfindende Bildung von β-Naphthochinon nicht, wie ich früher annahm, von der Anwesenheit von β-Naphthol im Naphthalinharn herrührt, sondern ebenso wie die Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit auf die darin enthaltene β-Naphtholglukuronsäure zu beziehen ist. Der Naphthalinharn verhält sich freilich bei dieser Probe, namentlich in bezug auf das Endresultat, d. h. die Entstehung des β-Naphthochinons, ganz ähnlich, wie eine reine β-Naphthollösung, aber er unterscheidet sich von dieser doch wieder — was mir früher entgangen war — in einem sehr wesentlichen Punkte.

Mit Rücksicht darauf kann ich es nicht vermeiden, zunächst die Chlorkalkreaktion des β-Naphthols, die in ihren Einzelheiten noch nicht genauer studiert und nicht einmal allgemein bekannt zu sein scheint,[1]) etwas eingehender zu besprechen, zumal,

---

1) Beckurts (Analytische Chemie für Apotheker. 1896. S. 88) behauptet z. B.: „Chlorkalklösung ruft in der wässerigen Lösung von β-Naphthol keine Färbung hervor" und ebenso äußert sich Schmidt (Pharmaceut. Chemie. II. Teil. S. 785). F. Beilstein (Handb. der organ. Chemie. 3. Aufl. Bd. II, S. 876) sag allerdings vom β-Naphthol: „Die wässerige Lösung wird durch Chlorkalk schwach

da die Kenntnis dieses Verhaltens für den Nachweis des aus seiner Verbindung im Harn getrennten β-Naphthols von Wichtigkeit ist.

In einer absolut neutralen wässerigen Lösung von β-Naphthol erzeugt Chlorkalklösung immer eine sehr deutlich gelbe Färbung; aber man muß mit dem Zusatz des Oxydationsmittels äußerst vorsichtig sein, da bei dem geringsten Überschuß, wie schon von Willenz[1]) hervorgehoben wurde, wieder vollständige Entfärbung oder doch eine weißliche Trübung der Lösung neben der Gelbfärbung eintritt. Man verwendet daher am besten eine halbgesättigte Chlorkalklösung, und von dieser genügen 4—5 Tropfen, successive mit Pausen von etwa einer halben Minute zugesetzt, um in einer durch Mischung von 2 Tropfen konzentrierter alkoholischer Lösung mit 10 ccm Wasser hergestellten wässerigen β-Naphthollösung die höchste erreichbare Intensität der Gelbfärbung hervorzubringen, während in einer verdünnteren Lösung vielleicht schon der dritte Tropfen die entstandene Gelbfärbung wieder zum Schwinden bringt. Hat man aber das richtige Maß des Chlorkalkzusatzes nicht überschritten, so erhält sich die gelbe Farbe auch dauernd unverändert. Beim Schütteln mit Äther geht der gelbe Farbstoff in diesen über, und der ätherische Auszug gibt in reinster Form die von mir zum Nachweise des entstandenen β-Naphthochinons empfohlene Resorcinreaktion. Erst dadurch aber gewinnt die Chlorkalkprobe ihren vollen Wert als sicheres Mittel zur Erkennung der Anwesenheit von β-Naphthol im Harn oder in anderen Flüssigkeiten.

Wenn man der wässerigen β-Naphthollösung vor dem Chlorkalkzusatz auch nur einen Tropfen verdünnter Salzsäure zufügt, so bleibt die Gelbfärbung vollständig aus. Es entsteht dagegen in der Flüssigkeit eine weißliche Trübung. Auch auf nachträglichen Zusatz von Salzsäure zu der durch Chlorkalk gelb gefärbten neutralen Lösung verblaßt die Gelbfärbung und verschwindet zuweilen ganz. Dieses Verhalten ist von Wichtigkeit, weil darin ein wesentlicher Unterschied von demjenigen des Naphthalinharns bei der Chlorkalkprobe zutage tritt.

Der in der sauren Lösung entstehende weißliche Niederschlag scheint allerdings nur eine Modification des β-Naphthochinons darzustellen. Denn beim Ausschütteln mit Äther färbt sich dieser unter

---

gelb gefärbt", erwähnt aber — wenigstens an dieser Stelle — nichts von der dabei stattfindenden Entstehung von β-Naphthochinon.

1) G Willenz, Zur pharmakologisch-experimentellen Untersuchung des Naphthols und der Oxynaphtoësäure. Therapeut. Monatshefte. 1888. S. 21.

Klärung der wässerigen Flüssigkeit blaßgelb und gibt die charakteristische Resorcinreaktion in voller Intensität. Ferner tritt auch auf Zusatz von Natronlauge bis zur neutralen oder schwach alkalischen Reaktion vollständige Klärung der Flüssigkeit und ebenso dunkle Gelbfärbung, wie bei der Behandlung der neutralen β-Naphthollösung mit Chlorkalk, ein. Aber diese Beobachtungen haben für die uns hier beschäftigenden Untersuchungen keine Bedeutung, und ich erwähne sie nur der Vollständigkeit halber.

Eine alkoholische β-Naphthollösung färbt sich ebenso wie die wässerige auf vorsichtigen Zusatz von Chlorkalklösung rein und dauernd gelb. Nach vorherigem Zusatz von Salzsäure dagegen bewirkt Chlorkalk gar keine sichtbare Veränderung: die Lösung bleibt vollkommen klar und farblos. Die gelbgefärbte alkoholische Lösung eignet sich im Gegensatz zu der wässerigen, bei der die Farben in der Regel nicht so rein ausfallen, wie bei Benutzung des ätherischen Auszuges, auch sehr gut zur direkten Anstellung der Resorcinreaktion: nach der Mischung mit etwas Resorcinlösung (1 Proz.) tritt auf Zusatz von Ammoniak sofort schöne rein blaugrüne und auf den folgenden Zusatz von Salpetersäure bis zur sauren Reaktion rein kirschrote Färbung ein. Die rote Farbe geht sehr leicht, schon bei nur ganz gelindem Schütteln, in Chloroform über und erscheint in der chloroformigen Lösung fast noch reiner als in der ätherischen.

Die Resorcinprobe[1]) ist nach meinen fortgesetzten Untersuchungen als ganz charakteristisch und absolut beweisend für die Gegenwart von β-Naphthochinon zu betrachten, und im Verein mit ihr ist die Chlorkalkprobe so empfindlich, daß es mittels derselben gelingt, selbst Spuren von β-Naphthol mit Sicherheit nachzuweisen. Aber entscheidend ist der sofortige Eintritt der Grünfärbung nach dem Zusatz von Ammoniak und der rein blaugrüne Farbenton und ebenso die rein kirschrote Färbung des Äthers nach dem Ansäuern und Schütteln mit Salpetersäure. Eine unrein grüne oder mehr grasgrüne Färbung der Resorcinlösung tritt auf Zusatz von Ammoniak häufig auch bei Gegenwart anderer gelb gefärbter und in Äther löslicher Körper auf; aber sie erfolgt dann immer nur allmählich, und auf Zusatz von Salpetersäure färbt sich in diesen Fällen der Äther beim Schütteln immer orangerot in verschiedenen Nüancen bis zum orangegelb. Wer nur einige Male die Reaktion mit reiner Substanz angestellt hat, wird über die Beurteilung der Farben nicht leicht im Zweifel bleiben. Reines β-Naphthochinon in Lösung kann man sich aber immer durch die Behandlung von β-Naphthol mit Chlorkalk und Ausschütteln mit Äther leicht verschaffen. Für meine Versuche habe ich außerdem zum Vergleich ein reines β-Naphthochinon benutzt, dessen Besitz ich der Güte des Herrn Professor Rügheimer in Kiel verdanke.

1) Siehe meine Mitteilung a. a. O. S. 436.

Beim Naphthalinharn tritt auf Zusatz eines Tropfens halbgesättigter Chlorkalklösung zu etwa 8—10 ccm Harn schwache Gelbfärbung ein, die nach Zusatz eines zweiten, auch wohl noch eines dritten Tropfens gewöhnlich intensiver wird, bei noch weiterem Zusatz aber abblaßt und schließlich ganz verschwindet. Hat man den Harn aber vorher mit 1—2 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt so braucht man mit dem Zusatz der Chlorkalklösung nicht ängstlich zu sein: die einmal eingetretene Gelbfärbung verschwindet nicht wieder, selbst wenn man das zur Herbeiführung ihrer größten Intensität erforderliche Maß des Chlorkalkzusatzes etwas überschreitet.

Ist der Harn wenig konzentriert, d. h. arm an Naphthalinderivaten, so erscheint die Färbung manchmal so blaß, daß man sie nur beim Vergleich mit einer unveränderten Probe desselben Harns deutlich erkennt. Unter allen Umständen kann man ihren Eintritt jedoch sicherstellen durch Ausschütteln mit Äther, der sich, je nach ihrer Intensität bald nur ganz blaß, bald ganz dunkel citronengelb färbt, und immer gelingt dann mit dem ätherischen Auszug die Resorcinprobe und damit der Nachweis des entstandenen β-Naphthochinons.

Fällt auch bei sehr blasser Gelbfärbung des Äthers die Grünfärbung der Resorcinlösung auf Zusatz von Ammoniak gleichfalls nur blaß aus, so bleibt man doch über ihren sofortigen Eintritt und ihren rein blaugrünen Charakter in der Regel ebenso wenig im Zweifel, wie über die rein kirschrote Farbe, die der Äther auf den nachherigen Zusatz der Salpetersäure beim Schütteln annimmt. Wenn man dagegen die Resorcinprobe direkt an dem mit Chlorkalk und Salzsäure behandelten Harn anzustellen versucht, erhält man fast immer unreine Farben, was sich zum Teil, wie es scheint, aus einer Umwandlung des Resorcins unter der Einwirkung eines noch vorhandenen geringen Überschusses von Chlorkalk erklärt. Übrigens darf man auch das Ausschütteln mit Äther nicht zu lange hinausschieben, da es bei längerem Abwarten leicht zu einer Ausscheidung von Indigo kommt, der neben dem β-Naphthochinon in den Äther übergeht und die Reinheit der Farben bei der Resorcinreaktion beeinträchtigt.

Die Intensität der Gelbfärbung scheint bei den nach einmaliger Einführung einer Naphthalindosis von 0,5—0,75 g der Reihe nach entleerten einzelnen Harnportionen einigermaßen parallel zu gehen mit derjenigen der Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit. Diese Wahrnehmung im Verein mit der Tatsache, daß beim Naphthalinharn der vorherige Zusatz von Salzsäure die Wirkung des Chlorkalks ebenso begünstigt, wie er sie bei der reinen β-Naphthollösung beeinträchtigt oder vereitelt, führte mich bereits

zu der Vermutung, daß wohl auch das β-Naphthochinon bei der Chlorkalkprobe aus der β-Naphtholglukuronsäure und nicht, wie ich früher meinte, aus β-Naphthol hervorgehen möge.

Ich fand denn auch, daß sich aus einer Auflösung von β-Naphthol in normalem Harn ebenso wenig, wie aus dem Benzonaphthol- und Betolharn und aus dem nach Einführung von reinem β-Naphthol entleerten Harn, soweit er keine Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit bemerken läßt, β-Naphthochinon, sei es durch Chlorkalk allein, sei es durch Salzsäure und Chlorkalk gewinnen läßt. Auf alleinigen Zusatz von verdünnter Chlorkalklösung tritt in diesen Fällen zwar merkbare Gelbfärbung ein, allein der meistens nur blaß gefärbte ätherische Auszug gibt mit Resorcin und Ammoniak keine Grünfärbung. Nach vorherigem Zusatz von Salzsäure aber bewirkt Chlorkalk ganz im Gegensatz zum frischen Naphthalinharn in der Regel zunächst blasse Rotfärbung, die nur ganz allmählich in Gelbfärbung übergeht, seltener sofortige Gelbfärbung, und auch hier beweist das Verhalten des mehr oder weniger deutlich gelb, sehr häufig auch durch ausgeschiedenen Indigo hellblau gefärbten ätherischen Auszuges zu Resorcin und Ammoniak daß kein β-Naphthochinon entstanden ist.

Ferner läßt nach der Fällung des Naphthalinharns mit Bleiessig das vom überschüssigen Blei befreite Filtrat auf Zusatz von Chlorkalk allein und von Salzsäure und Chlorkalklösung keine oder nur ganz schwache Gelbfärbung erkennen. Dagegen gibt das durch Behandlung des ausgewaschenen Bleiniederschlages mit salzsäurehaltigem Alkohol gewonnene alkoholische Filtrat, in dem also die β-Naphtholglukuronsäure und zugleich freie Salzsäure in grade genügender Menge enthalten ist, auf Zusatz einiger Tropfen halbgesättigter Chlorkalklösung sehr schöne reine Gelbfärbung und, ganz wie bei der nur mit Chlorkalk behandelten alkoholischen β-Naphthollösung, nimmt auch hier die gelb gefärbte Flüssigkeit auf Zusatz von Resorcin und Ammoniak sofort eine rein blaugrüne und auf dann folgende Ansäuerung mit Salpetersäure eine rein kirschrote Farbe an, die in voller Reinheit von Chloroform aufgenommen wird. Es kann also wohl nicht zweifelhaft sein, daß im Naphthalinharn das β-Naphthochinon bei der Chlorkalkprobe aus der β-Naphtholglukuronsäure entsteht.

Reiner, als beim ursprünglichen Harn und bei geringer Intensität weit besser wahrnehmbar tritt übrigens auch die durch Salzsäure und Chlorkalk bewirkte Gelbfärbung hervor, wenn man die Probe an dem

durch Fällung mit wässeriger Zinkacetatlösung teilweise entfärbten Naphthalinharn anstellt. In diesem Falle benutzt man zur Ausführung der Resorcinreaktion wieder am besten den ätherischen Auszug.

Auch die blaue Fluoreszenz, die am Naphthalinharn bemerkbar wird, wenn man ihn mit Ammoniak oder Kalilauge alkalisch macht, und zwar besonders deutlich, wenn man das klare Filtrat stark mit destilliertem Wasser verdünnt, ist nach meinen neueren Untersuchungen nicht, wie ich wegen des übereinstimmenden Verhaltens der reinen β-Naphthollösung annehmen zu dürfen geglaubt hatte, auf die Gegenwart von β-Naphthol im Naphthalinharn zu beziehen, sondern stellt gleichfalls eine Reaktion der β-Naphtholglukuronsäure dar. Sie läßt sich in dem Filtrat von dem Bleiniederschlage nicht erzeugen, erscheint dagegen sehr deutlich, wenn man nach dessen Behandlung mit salzsäurehaltigem Alkohol das alkoholische Filtrat mit Wasser verdünnt und alkalisch macht und, wenn nötig, nochmals filtriert. Dagegen läßt eine Auflösung von β-Naphthol in normalem Harn, wenn man sie alkalisch macht und filtriert, die blaue Fluoreszenz vollständig vermissen, und dasselbe gilt vom Benzonaphthol- und Betolharn, sowie auch von dem nach Einführung kleiner Dosen von β-Naphthol entleerten Harn, soweit er sich nicht mit Eisessig und Natriumnitrit deutlich rot färbt.

Aus der β-Naphtholglukuronsäure dürfte wohl auch das β-Naphthochinon hervorgehen, das, während es im frischen Naphthalinharn nie zugegen ist, später — meist erst nach Verlauf von Wochen — in dem sich selbst überlassenen Harn nachweisbar wird[1]), freilich in geringer Menge oft schon zu einer Zeit, wo noch eine intensive Rotfärbung durch Eisessig und Natriumnitrit erzeugt und damit der Beweis geliefert wird, daß der größte Teil der β-Naphtholglukuronsäure sich noch unverändert erhalten hat, in weit größerer Menge aber, wenn bei der Natriumnitritprobe keine Rotfärbung mehr eintritt.

Die Anwesenheit von β-Naphthochinon erkennt man zuerst daran, daß nach Vermischung einer Probe des Harns mit etwas Resorcinlösung auf Zusatz von Ammoniak sofort oder nach einem kurzen Zwischenstadium, in dem zunächst Rot- oder Violettfärbung bemerkbar wird, eine unrein blaugrüne Färbung eintritt. Wenn man dann den Harn (falls er inzwischen alkalisch geworden sein sollte, nach vorherigem Ansäuern mit Essigsäure) mit Äther verschüttelt, so gibt der ätherische Auszug die für

1) Siehe meine Mitteilung: Über das Verhalten des Harns nach Naphthalingebrauch, l. c. S. 442 ff.

β-Naphthochinon charakteristische Resorcinreaktion in reinster Form, wenn auch sowohl die Grünfärbung durch Ammoniak als auch die Rotfärbung durch Salpetersäure vorläufig noch ziemlich blaß ausfällt.

Nach noch längerem Abwarten nimmt der Gehalt des Harns an β-Naphthochinon, wie das Verhalten bei der Resorcinprobe erkennen läßt, allmählich zu und zwar annähernd in dem Maße, wie die durch Eisessig und Natriumnitrit erzeugte Rotfärbung an Intensität verliert. Um dieselbe Zeit tritt dann ein Stadium ein, in dem eine von der Oberfläche her beginnende und beim Schütteln mit Luft, sowie beim Filtrieren zunehmende Bräunung des Harns die Entstehung von Hydrochinon aus Dioxynaphthalinen anzeigt[1]). In dieser Beziehung habe ich meinen früheren Mitteilungen nichts Neues hinzuzufügen.

Anhang: Die Säurereaktion des Naphthalinharns.

Für die eingangs erwähnte besonders merkwürdige Reaktion des Naphthalinharns, die ich einfach als Säurereaktion bezeichnen kann, habe ich jetzt so wenig, wie früher, eine Erklärung gefunden und muß es kundigeren und mit besseren Hülfsmitteln ausgerüsteten Untersuchern überlassen, ihre Ursache zu ermitteln. Ich kann es indessen, da meine früheren Angaben zum Teil mißverstanden, u. a. zum Beispiel von Huppert[2]) nicht richtig wiedergegeben sind, nicht vermeiden, hier noch einmal auf das Wesen der Reaktion und das in ihrem vorübergehenden Erscheinen sich dokumentierende eigentümliche Verhalten des Naphthalinharns mit kurzen Worten einzugehen, und möchte es auch nicht unterlassen, meine neueren darauf bezüglichen Beobachtungen, die immerhin einen gewissen Anhalt für weitere Untersuchungen bieten könnten, zur Kenntnis zu bringen.

Die Reaktion besteht darin, daß der in offenen oder geschlossenen Gefäßen aufbewahrte Harn immer während einer gewissen, erst längere Zeit nach der Entleerung beginnenden Periode von bald kürzerer, bald längerer, aber immer begrenzter Dauer auf Zusatz irgend einer Säure eine deutliche, meistens sogar ganz intensive kirsch- oder himbeerrote Farbe annimmt, die sich 2—12 Stunden unverändert erhält, dann aber allmählich verschwindet und einer braungelben Platz macht. Das Merkwürdige ist aber eben, daß der die Säurereaktion veranlassende Körper nie im frischen Naphthalinharn vorhanden ist, aber ausnahmslos, ich möchte sagen unweigerlich, einige Zeit, d. h. 24—48—60 Stunden nach dessen Entleerung darin erscheint, ebenso unweigerlich aber auch nach weiteren 2—4—6 (selten mehr) Tagen daraus verschwin-

1) Vgl. Lesnik und Nencki, l. c. S. 1538.

2) H. Huppert, Analyse des Harns. Analytischer Teil. 1898. S. 613.

det, also ohne Zweifel in eine andere Verbindung übergeführt wird, die diese Reaktion nicht mehr gibt.

In meiner früheren Mitteilung habe ich neben den Mineralsäuren, die bei etwas reichlichem Zusatz zum Naphthalinharn immer nur eine rasch vorübergehende Rotfärbung bewirken, nur die Essigsäure und Karbolsäure als solche genannt, die für die Anstellung der Reaktion in Frage kommen. Jetzt habe ich jedoch herausgefunden, einerseits, daß von den genannten beiden Säuren, wenn sie in konzentrierter Form angewandt werden, durchaus nicht so große Mengen, wie ich früher meinte, erforderlich sind, um die Rotfärbung hervorzurufen, da in Wahrheit schon einige Tropfen auf 1—2 ccm Harn genügen, und andererseits, daß auch jede andere organische Säure, in nur wenig größerer Menge zugesetzt, denselben Effekt hat. Ich habe dies festgestellt für Milchsäure, Citronensäure und Ameisensäure in 10proz., Weinsäure und Oxalsäure in 4proz. wässeriger Lösung. Selbst Chromsäure (2 Proz.) bewirkt ausgesprochene Rotfärbung, die bis zu ihrem allmählichen Verschwinden die gelbe Farbe des Reagens vollständig verdeckt.

Von den Mineralsäuren genügt ein Tropfen auf etwa 5 ccm Harn, um eine reine Rotfärbung herbeizuführen, die dann auch im Gegensatz zu dem bei Einwirkung größerer Mengen dieser Säuren zu beobachtenden Verhalten längere Zeit unverändert bleibt. Daraus erklärt es sich auch, daß, wenn man den Harn in diesem Stadium mit Salzsäure und Chlorkalk behandelt, zunächst Rotfärbung eintritt, nach deren Verschwinden erst die Gelbfärbung bemerkbar wird, die sich freilich durch Ausschütteln mit Äther sofort nachweisen läßt.

Der bei der Säurereaktion entstehende rote Farbstoff geht weder in Äther, noch in Chloroform über. Beim Erhitzen verschwindet die Rotfärbung, ehe noch der Siedepunkt erreicht ist. Auch durch Zusatz von Ammoniak oder fixen Alkalien bis zur schwach alkalischen Reaktion wird sie sofort zum Schwinden gebracht. Durch Schütteln mit Äther läßt sich der die Rotfärbung veranlassende Körper weder aus dem alkalisch gemachten noch aus dem unveränderten sauren Urin ausziehen.

Kocht man den Harn vor Eintritt des Stadiums der Säurereaktion, so wird dadurch nur der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens um 2—4 Tage hinausgeschoben, aber ihr Charakter nicht verändert und die Intensität der Rotfärbung nicht vermindert. Kocht man dagegen den Harn (ohne Säurezusatz), nachdem bereits das Stadium der Säurereaktion begonnen hat, so wird dadurch häufig, wenn auch nicht immer gleich auffällig, die Dauer dieses Stadiums, wie man durch Vergleichung mit einer

nicht gekochten Portion desselben Harns erkennt, um etwas, zuweilen um mehrere Tage verlängert. Dieses Verhalten scheint also darauf hinzudeuten, daß sowohl bei der Entstehung des die Reaktion gebenden Körpers aus einer Vorstufe als auch bei seiner folgenden Umwandlung in eine andere Verbindung eine Bakterienwirkung im Spiele ist.

Wenn man, nachdem der Harn in das Stadium der Säurereaktion eingetreten ist, mit Bleiessig fällt, so färbt sich der Bleiniederschlag mehr oder weniger deutlich rot und das Filtrat gibt die Reaktion nicht mehr. Durch Fällung mit wässeriger Zinkacetatlösung wird die Reaktion nicht aufgehoben. An dem Filtrat tritt die Rotfärbung auf Säurezusatz nur noch reiner hervor, wenn sie auch naturgemäß infolge der Verdünnung etwas blasser ausfällt. Verwendet man dagegen zur Fällung alkoholische Zinkacetatlösung, die man dem Harn in gleichem Volumen zusetzt, so läßt sich an dem Filtrat durch Säuren keine Rotfärbung erzeugen; aber das erklärt sich nur daraus, daß die Reaktion in alkoholischer Lösung überhaupt nicht gelingt. Einfache Vermischung des Harns mit der gleichen Menge absoluten Alkohols hat dieselbe Wirkung, und schon nach Zusatz von Alkohol in geringerer Menge erscheint die durch Säuren erzeugte Rotfärbung erheblich schwächer.

In bezug auf die Fällbarkeit durch Bleiessig verhält sich also der die Säurereaktion veranlassende Körper ebenso wie die β-Naphtholglukuronsäure. Dennoch ist wohl anzunehmen, daß er nicht aus dieser, sondern aus einer anderen neben ihr im Naphthalinharn vorhandenen Verbindung hervorgeht. Dafür scheint mir wenigstens der Umstand zu sprechen, daß die durch Eisessig und Natriumnitrit bewirkte Rotfärbung nach Beendigung des Stadiums der Säurereaktion noch dieselbe Intensität zeigt, wie vor dem Eintritt desselben und immer noch weit über dessen Dauer hinaus — oft wochenlang — in fast unverminderter, jedenfalls nur langsam abnehmender Stärke fortbesteht. Andererseits ist es allerdings wieder auffallend, daß die Säurereaktion am Benzonaphtholharn niemals und am β-Naphtholharn nur an solchen Portionen — und zwar ebenso vorübergehend, wie beim Naphthalinharn — zu beobachten ist, die durch Eisessig und Natriumnitrit rot gefärbt wurden, eine Tatsache, die doch wieder auf eine nähere Beziehung zu der β-Naphtholglukuronsäure hinzuweisen scheint.

II. Über den Nachweis der Phenol- und β-Naphtholschwefelsäure im Harn und die Art der Bindung des β-Naphthols im Benzonaphthol-, β-Naphthol- und Naphthalinharn.

Wie ich oben bereits kurz erwähnt habe, tritt bei dem nach Einführung von Benzonaphthol oder Betol entleerten Harn ebenso, wie bei einer Auflösung von β-Naphthol im normalen Harn auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit keine Rotfärbung, sondern nur eine langsam an Intensität zunehmende Gelbfärbung ein, und dies bildet die Regel auch nach der Einführung kleiner Dosen (0,3—0,5 g) von reinem β-Naphthol, die freilich zuweilen auch das Auftreten einer schwachen Rotfärbung zur Folge hat. Da nun nicht zu bezweifeln ist, daß das im Darm abgespaltene oder als solches eingeführte β-Naphthol in irgend einer Form im Harn erscheinen wird, war es wohl begreiflich, daß ich mich für kurze Zeit dem Glauben hingab, in der durch Eisessig und Natriumnitrit bewirkten Gelbfärbung im Gegensatz zu der im Naphthalinharn dadurch erzeugten Rotfärbung, die nach meinen Untersuchungen auf β-Naphtholglukuronsäure zu beziehen war, bereits ein sicheres Zeichen für die Anwesenheit von β-Naphtholschwefelsäure im Benzonaphthol-, Betol- und β-Naphtholharn gefunden zu haben.

Weitere Untersuchungen, die ich anstellte, um zu ermitteln, wie bald nach der Einführung einer Einzeldosis von Benzonaphthol und wie lange nachher sich auf diese Weise das β-Naphthol im Harn nachweisen ließe, führten mich nun aber bald zu der Erkenntnis, daß jeder normale Harn bei der Behandlung mit Eisessig oder Salzsäure und Natriumnitrit ganz die selbe Gelbfärbung zeigt. Allerdings fiel die Färbung bei den einige Stunden nach der Einführung von Benzonaphthol oder Betol entleerten Harnportionen in der Regel merklich dunkler aus; aber selbstverständlich konnten solche Intensitätsunterschiede nicht genügen, um darauf irgendwelche sichere Schlüsse zu bauen, da, wie begreiflich, auch das Verhalten des normalen Harns in dieser Hinsicht großen Schwankungen unterworfen ist.

Unter den normalen Harnbestandteilen schien mir die Phenolschwefelsäure derjenige zu sein, dem man am wahrscheinlichsten dieses dem β-Naphthol verwandte Verhalten zuschreiben konnte. In der Tat fand ich denn auch, — was noch nicht bekannt zu sein scheint, — daß eine wässerige Karbolsäurelösung sich auf Zu-

satz von Eisessig oder Salzsäure und Natriumnitrit gelb färbt, sehr langsam, wenn man, wie es beim Harn genügt, nur wenige Tropfen, viel rascher und intensiver, wenn man eine etwas größere Menge der 1proz. Natriumnitritlösung hinzufügt. Ebenso verhält sich auch eine wässerige Parakresollösung, bei der nur die Gelbfärbung etwas dunkler auszufallen pflegt.

Es ist demnach wohl anzunehmen, daß die am normalen Harn immer zu beobachtende Gelbfärbung durch Eisessig oder Salzsäure und Natriumnitrit tatsächlich eine Phenolreaktion darstellt, die sich zum qualitativen Nachweise der Phenole sehr gut zu eignen scheint, zumal da sie an reinen Karbolsäure- und Parakresollösungen schon bei äußerst starker Verdünnung sehr deutlich hervortritt. Die verschiedene Intensität der Gelbfärbung dürfte wohl auch einen Schluß auf den mehr oder minder großen Reichtum eines Harns an Phenolen zulassen. So schien mir auch unzweifelhaft eine Zunahme derselben nach Einführung kleiner Dosen Karbolsäure einzutreten.

Die in reiner Phenol- und Kresollösung entstehenden gelben Farbstoffe, die ebenso wie die im Benzonaphthol- und Betolharn und die im normalen Harn erzeugten beim Schütteln mit Äther in diesen übergehen, werden sich ohne Zweifel unter sich verschieden verhalten, wenn es mir auch noch nicht gelungen ist, dies durch charakteristische Reaktionen, wie ich sie für die Naphtholfarbstoffe aufgefunden habe, nachzuweisen. Ob beim normalen Harn, in dem wohl in der Regel Phenol- und Kresolschwefelsäure nebeneinander zugegen sind, ein gesonderter Nachweis der entstandenen Farbstoffe möglich sein wird, dürfte dabei doch immer noch fraglich bleiben.

Auch die Gelbfärbung des Benzonaphthol- und β-Naphtholharns[1]) wird natürlich zum Teil durch die Anwesenheit der in jedem Harn vorhandenen Phenolschwefelsäuren bedingt. Zum Teil aber — und bei größerer Intensität ohne Zweifel vorwiegend — rührt sie jedenfalls von dem, sei es fest, sei es locker, an Ätherschwefelsäure gebundenen β-Naphthol her, das sich, wie ich noch zeigen werde, durch ein sehr einfaches Verfahren mit voller Sicherheit in diesen Harnen nachweisen läßt.

Nicht nur nach der einmaligen Einführung einer kleinen Dosis (0,6) Benzonaphthol zeigt der Harn, wie ich nach zahlreichen an mir selbst angestellten Versuchen behaupten kann, niemals Rotfärbung bei der Probe mit Eisessig und Natriumnitrit, sondern auch bei

1) Das Verhalten des Betolharns habe ich nicht weiter verfolgt, weil die in diesem vorhandene Salicylursäure einen schwer zu bestimmenden Einfluß auf die Reaktionen üben mußte.

anhaltendem Gebrauch des Mittels (dreimal täglich 0,5) habe ich immer nur Gelbfärbung eintreten sehen und, daß auch nach der Einführung von β-Naphthol in kleinen Dosen nur ausnahmsweise an einzelnen Harnportionen Rotfärbung beobachtet wird, habe ich bereits erwähnt. Schon daraus war auf Grund des Ergebnisses meiner am Naphthalinharn angestellten Untersuchungen mit größter Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß das β-Naphthol in diesen Fällen der Regel nach nicht als Glukuronsäure, sondern als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Diese Annahme fand ich nun auch ferner dadurch bestätigt, daß sich in den erwähnten Fällen aus dem Benzonaphtholharn ebenso, wie aus dem β-Naphtholharn, soweit er keine Rotfärbung bei der Natriumnitritprobe bemerken ließ, das β-Naphthol nicht, wie beim Naphthalinharn, durch Kochen mit Eisessig, sondern nur durch Kochen mit Salzsäure frei machen ließ. Und zwar lag das nicht etwa an der Verwendung einer zu geringen Menge von Eisessig. Denn, wo nach dem Kochen des Harns mit 1/10 Volumen Eisessig, wie es beim Naphthalinharn immer genügt, um wenigstens einen Teil des β-Naphthols aus seiner Verbindung zu trennen, kein frei gewordenes β-Naphthol nachweisbar wurde, da hatte auch das Kochen mit größeren Mengen (bis zu 4 ccm Eisessig auf 12 ccm Harn) keinen anderen Effekt, während doch der Erfolg des Kochens mit HCl den Beweis lieferte, daß β-Naphthol in fester Bindung an Ätherschwefelsäure in reichlicher Menge vorhanden war.

Daraus wäre also zu folgern, daß die Annahme von Lesnik und Nencki,[1]) nach welcher die Naphthole im Gegensatz zu den Phenolen, die gewöhnlich als Ätherschwefelsäuren ausgeschieden werden, in der Regel als Glukuronsäuren im Harn erscheinen, doch — wenigstens, soweit das Verhalten beim Menschen in Frage kommt, — keine unbeschränkte Geltung hat. Allerdings ließ sich wohl erwarten, daß nach Aufnahme größerer Benzonaphtholgaben ein gewisser Überschuß des abgespaltenen β-Naphthols, für den nicht genug Schwefel zur Verfügung stände, an Glukuronsäure gebunden werden würde. Allein, auch diese Erwartung habe ich nicht bestätigt gefunden. Zwar fand ich, als ich der ersten Dosis von 0,6 Benzonaphthol nach 2 1/2 Stunden eine zweite gleichgroße folgen ließ, daß in den 2—5 Stunden nach Einführung der zweiten Dosis entleerten Harnportionen ein Teil des β-Naphthols durch Kochen mit Eisessig frei zu machen und mittels des unten zu beschreiben-

1) Lesnik und Nencki l. c. S. 1538. — M. Lesnik, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol Bd. XXIV. S. 170 f.

len Verfahrens nachzuweisen war. Aber eine Rotfärbung mit Eis-essig und Natriumnitrit war auch dann an keiner der einzelnen Portionen zu konstatieren. Es war also — immer vorausgesetzt, daß man diese Reaktion als entscheidend dafür betrachten darf —, keine Bindung an Glukuronsäure erfolgt, sondern die Abweichung von dem nach Einführung kleinerer Benzonaphtholgaben beobachteten Verhalten bestand nur darin, daß jetzt ein Teil des β-Naphthols in lockerer und nur ein Teil in fester Verbindung mit Ätherschwefelsäure auftrat. Auch, als ich 0,9 Benzonaphthol auf einmal und bei einem weiteren Versuch in der Absicht, durch das entstehende Phenetidin einen Teil des verfügbaren Schwefels mit Beschlag zu belegen, gleichzeitig (oder genauer mit einem Zwischenraum von 15 Minuten) 0,5 Phenacetin und 0,6 Benzonaphthol nahm, blieb das Resultat dasselbe, insofern keine Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit zu beobachten war, aber es ließ sich in diesen Fällen auch keine Spur von β-Naphthol durch Kochen mit Eisessig, vielmehr die gesamte Menge nur durch Kochen mit Salzsäure frei machen. In einem zweiten Falle fand ich dagegen wieder, daß in der 3½ Stunden nach Einführung von 0.9 Benzonaphthol entleerten Harnportion wenigstens eine geringe Menge von β-Naphthol durch Kochen mit Eisessig frei wurde. In allen diesen Fällen fiel übrigens, wie ich noch hinzufügen will, auch die Chlorkalkprobe negativ aus, d. h. es wurde dabei, wie die Resorcinprobe ergab, kein β-Naphthochinon gebildet, und darin dürfen wir nach dem, was ich oben in betreff des Naphthalinharns gesagt habe, wohl einen weiteren Beweis für die Abwesenheit der β-Naphtholglukuronsäure erblicken.

Wie es sich erklärt, daß nach Einführung nicht sehr großer Dosen von Naphthalin (mehr als 0,75 g habe ich nie genommen) das β-Naphthol immer zum größten Teil an Glukuronsäure, nach annähernd äquivalenten Dosen (0,9—1,2 g) Benzonaphthol dagegen immer und selbst nach kleinen Dosen β-Naphthol seiner Hauptmenge nach teils fest, teils locker an Ätherschwefelsäure gebunden ausgeschieden wird, vermag ich nicht zu sagen. Ich will nur bemerken, daß die langsame Spaltung des Benzonaphthols im Darm kaum dafür verantwortlich gemacht werden kann, da auch beim Naphthalin die Ausscheidung der β-Naphtholglukuronsäure sich oft über 5—6 Stunden erstreckt. Mit Sicherheit geht daraus hervor, daß für das Naphtol die Bindung an Glukuronsäure beim Menschen

1) Beim β-Naphthol bin ich über 0,5 g nicht hinausgegangen, weil ich schon nach dieser Dosis ein leichtes Unwohlsein zu verspüren glaubte.

doch nicht als Regel gelten kann, und gegenüber dem erwähnten Ausspruch von Lesnik und Nencki ist es zweifellos von Interesse, daß, wie ich fand, auch nach Naphthalin, wenn es in sehr kleinen Dosen eingeführt wird, keineswegs alles β-Naphthol, sondern sogar oft nur eine kleine Menge als Glukuronsäure im Harn erscheint, während das übrige in der Verbindung mit Ätherschwefelsäure auftritt, und daß auch nach größeren Dosen immer etwas Naphtholschwefelsäure neben der Glukuronsäureverbindung aufzutreten scheint, da wenigstens immer nach dem Kochen mit Eisessig und genügendem Ausschütteln mit Äther noch eine gewisse Menge von β-Naphthol zurückbleibt, die sich nur durch Kochen mit Salzsäure aus ihrer Verbindung trennen läßt.

So fand ich, daß die erste, 1½ Stunden nach dem Einnehmen von 0,35 Naphthalin entleerte Harnportion keine Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit gab und daß sich in dieser auch kein β-Naphthol durch Kochen mit Eisessig, wohl aber durch Kochen mit Salzsäure frei machen ließ, während dagegen in der zweiten, 1 Stunde, und der dritten, 2 Stunden später entleerten Portion, die sich beide mit Eisessig und Natriumnitrit deutlich, wenn auch nicht sehr intensiv, rot färbten, durch Kochen mit Eisessig geringe, durch nachfolgendes Kochen mit HCl aber erheblich größere Mengen von β-Naphthol frei zu machen waren. Ähnlich war der Befund auch nach einer Dosis von 0,4 Naphthalin. Nach größeren Gaben fiel zwar schon 1—1½ Std. nach der Einführung und ebenso an jeder der innerhalb der folgenden 4—5 Stunden entleerten Harnportionen die Natriumnitritprobe positiv in dem Sinne aus, daß es zu einer mehr oder weniger dunklen Rotfärbung kam; aber, auch wo diese die größte Intensität zeigte und wo dann auch beim Kochen mit Eisessig eine reichliche Menge von β-Naphthol frei wurde, fand sich immer, daß ein weiterer Teil nur durch Kochen mit HCl aus seiner Verbindung zu lösen war. Nach Dosen von 0,3—0,5 β-Naphthol, in keratinierten Pillen genommen, habe ich nur zweimal an einer Harnportion eine wenig intensive und nicht völlig reine Rotfärbung mit Eisessig und Natriumnitrit beobachtet und in diesen beiden Portionen auch einen Teil des β-Naphthols durch Kochen mit Eisessig trennbar gefunden. Dasselbe Verhalten ergab auch noch die Untersuchung einer zwei Stunden nach der Aufnahme des Mittels entleerten Harnportion, die sich mit Eisessig und Natriumnitrit nur gelb färbte. Sonst ließ sich in allen mehr oder weniger lange nach seiner Einführung ausgeschiedenen Portionen die Trennung nur durch Kochen mit Salzsäure bewirken.

Die auf Zusatz von Essig- oder Salzsäure und Natriumnitrit eintretende Gelbfärbung des Harns kann, wie ich schon sagte, an und für sich die Anwesenheit von β-Naphthol oder β-Naphtholschwefelsäure noch nicht beweisen. Es ist freilich anzunehmen und wird sich ohne Zweifel durch geeignete Methoden auch feststellen

lassen, daß die bei dieser Probe im Benzonaphthol- und zum Teil auch im β-Naphtholharn entstehenden gelben Farbstoffe nicht mit den im normalen Harn entstehenden identisch sind, oder daß dabei mindestens neben dem Phenolfarbstoff auch ein Naphtholfarbstoff gebildet werden wird. Indes ist es mir bisher nicht gelungen, charakteristische, durch einfache Reaktionen erkennbare Unterschiede, die sich für den Nachweis des β-Naphthols im Harn bequem und sicher verwerten ließen, zwischen beiden aufzufinden.

Die aus reiner β-Naphthollösung durch die Behandlung mit Eisessig und Natriumnitrit gewonnenen beiden gelben Farbstoffe, von denen der eine nur aus der sauren, der andere nur aus neutraler Lösung in Äther übergeht, geben allerdings mit Schwefel- und Salpetersäure Farbenreaktionen, die man mit den aus Phenol- oder Kresollösung erzeugten nicht erhält, aber diese Reaktionen ließen bei der Anwendung auf naphtholhaltige Harne ganz im Stich oder fielen so schwach aus, daß ich sie als unzuverlässig bezeichnen muß. Ich unterlasse es daher, hier näher darauf einzugehen.

Nur auf die folgende interessante Tatsache, deren Kenntnis für etwaige Nachuntersuchungen von Wichtigkeit ist, möchte ich noch kurz hinweisen: Mag man die Natriumnitritprobe mit Eisessig oder mit Salzsäure an reiner β Naphthollösung oder an irgend einem naphtholhaltigen Harn anstellen, immer geht beim Ausschütteln mit Äther aus der sauren Lösung neben dem gelben Farbstoff auch etwas frei gewordene und unverändert gebliebene salpetrige Säure in diesen über, und das ist natürlich stets zu berücksichtigen, wenn man den ätherischen Auszug zur Anstellung irgend welcher Reaktionen benutzen will. Daraus erklärt es sich z. B., daß, wenn man den farbstoffhaltigen Äther über Resorcinlösung schichtet und mit einigen Tropfen concentrierter Salpetersäure durchschüttelt, immer Resorufin entsteht[1]); aber auch andere Reaktionen können natürlich durch den Nitritgehalt des Äthers beeinflußt werden. Die durch Ausschütteln der neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit erhaltene ätherische Farbstofflösung erweist sich dagegen als nitritfrei.

Wenn ich nun aber auch darauf verzichten mußte, die Natriumnitritprobe zu Schlüssen auf die An- oder Abwesenheit von β-Naphthol im Harn, soweit es nicht an Glukuronsäure gebunden ist, zu verwerten, so fand ich doch andererseits, daß es sich auch im Benzonaphtholharn und überall, wo es sonst als Ätherschwefelsäure auftritt, leicht und sicher mit Hilfe der Chlorkalk-Resorcinprobe nachweisen läßt; nicht ganz so leicht freilich, wie in der Regel beim Naphthalinharn. Denn während es in diesem, falls nicht allzu kleine Dosen eingeführt wurden, direkt mit Salzsäure und

1) In betreff des Näheren verweise ich auf meine ausführlichere Mitteilung in der Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 36. S. 1598.

Chlorkalk in β-Naphthochinon übergeführt werden kann, wobei es mutmaßlich aus seiner Verbindung mit Glukuronsäure getrennt wird, ist beim Benzonaphtholharn und ebenso auch beim β-Naphthol- und Naphthalinharn nach Einführung kleiner Dosen die vorherige Trennung des β-Naphthols aus seiner Verbindung mit Ätherschwefelsäure und zwar, je nach der Art seiner Verbindung, durch Kochen mit Eisessig oder Salzsäure erforderlich. Dann aber läßt sich die durch Ausschütteln erhaltene Lösung des frei gewordenen Naphthols in Äther nach Vermischung mit verdünntem Alkohol auch sofort zur Anstellung der Chlorkalkprobe und im Anschluß daran zur Vornahme der Prüfung mit Resorcin und Ammoniak benutzen. Dazu bedarf es nur noch der Entfernung der etwa beim Kochen entstandenen, dunkel gefärbten Stoffe, die in den Äther übergehend, die Reinheit der Resorcinprobe beeinträchtigen.

Aus diesem Grunde gestaltet sich das Verfahren am einfachsten, wo schon das Kochen mit $^1/_{10}$ Volumen Eisessig genügt, um das β-Naphthol teilweise frei zu machen, da dann eine Entfärbung der Flüssigkeit und selbst eine Abstumpfung der Säure vor dem Ausschütteln mit Äther nicht erforderlich ist. Man kann dies daher auch in jedem Falle zuerst versuchen, da immer, zumal bei anhaltendem Gebrauch größerer Dosen von Benzonaphthol, mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß ein Teil des β-Naphthols in nur lockerer Verbindung mit Ätherschwefelsäure im Harn zugegen sein könnte. Wenn man aber, was nach meinen bisherigen Erfahrungen die Regel zu sein scheint, damit nicht zum Ziele kommt und demnach doch das Kochen mit Salzsäure vornehmen muß, wobei man übrigens, wie ich gefunden habe, in der Regel schon mit einer verhältnismäßig geringen Säuremenge auskommt, so wird das Verfahren wegen der Notwendigkeit der Entfernung der Farbstoffe unvermeidlich etwas komplizierter. Nach manchen fehlgeschlagenen Versuchen kann ich das folgende jetzt als vollkommen bewährt empfehlen.

Man versetzt 12 ccm des Harns im Reagensglase (am besten mit Ampulle) mit 12 Tropfen ($^3/_4$ ccm) konzentrierter Salzsäure und kocht nach Erreichung des Siedepunktes noch 2—$2^1/_2$ Minuten. Nach dem Abkühlen macht man die Flüssigkeit mit Natronlauge schwach alkalisch und fällt mit gesättigter wässeriger Zinkacetatlösung, von der meistens 1 ccm genügt [1]). Das Filtrat von dem Zinkniederschlage befreit

1) Durch Fällung mit Bleiessig kann man freilich eine vollständigere Entfärbung der Flüssigkeit bewirken; aber sobald man mehr Blei zusetzt, als zur Bindung des Chlors erforderlich ist, wird auch das β-Naphthol mitgefällt, was bei Verwendung von Zinkacetat nicht zu befürchten ist. Entfärbung mit Tierkohle habe ich nicht versucht.

man durch Fällung mit Natriumcarbonat von dem überschüssigen Zink und zugleich von einem noch übrig gebliebenen Reste der roten oder rotbraunen Farbstoffe. Sodann macht man das in der Regel immer noch gelblich gefärbte zinkfreie Filtrat mit 3—4 Tropfen Eisessig schwach sauer und schüttelt mit einer kleinen, 4 ccm nicht übersteigenden Menge Äther, der aus der sauren Lösung (nicht, wie ich früher angegeben [1]), aus alkalischer) das frei gewordene β-Naphthol aufnimmt. Von dieser ätherischen Lösung mischt man 1—1½ ccm [2]) mit 4—5 ccm verdünnten Alkohols (Alkohol und Wasser zu gleichen Teilen) und fügt zu dieser Mischung zunächst einen und nach etwa einer Minute einen zweiten Tropfen halbgesättigter Chlorkalklösung hinzu. Wenn β-Naphthol zugegen war, wird sich in der Regel nach höchstens 5 Minuten β-Naphthochinon in genügender Menge gebildet haben, um es, selbst wenn eine Farbenänderung der vorher schon blaß gelb oder rötlich gefärbten Flüssigkeit kaum zu bemerken ist, durch die Resorcinprobe nachweisen zu können. Zu diesem Zweck vermischt man die alkoholisch-ätherische Lösung — oder besser zunächst nur einen kleinen Teil derselben, um bei etwaigem Fehlschlagen des Versuches den Rest noch etwas länger der Einwirkung der Chlorkalklösung überlassen oder vielleicht noch einen weiteren Tropfen der letzteren hinzufügen zu können — mit 5—6 Tropfen 1 prozent. wässeriger Resorcinlösung und fügt einige Tropfen Ammoniak hinzu. Sofort beim Umschütteln oder doch im Lauf einer halben Minute hervortretende, anfangs vielleicht nur blasse, in der nächsten Minute jedoch an Intensität zunehmende rein blaugrüne Färbung, die übrigens in der Regel bei einer zweiten, etwa 5 Minuten später mit dem Rest der Flüssigkeit angestellten (aber auch nicht viel länger hinauszuschiebenden) Probe schon gleich anfangs erheblich dunkler erscheint und die beim Ansäuern mit Salpetersäure in eine (hier freilich nicht immer völlig reine) kirschrote übergeht, zeigt die Gegenwart von β-Naphthochinon an.

Der positive Ausfall dieser Probe liefert also auch den Beweis, daß β-Naphthol in irgend einer Form, sei es (beim Naphthalin- und zuweilen auch beim β-Naphtholharn) als Glukuronsäure, sei es als locker oder fest gebundene Ätherschwefelsäure, sei es in beiderlei Gestalt, im Harn enthalten war, und bei der schon oben betonten großen Empfindlichkeit der Reaktion darf aus einem völlig negativen Ausfall der Probe auch mit Recht der Schluß auf das gänzliche Fehlen nennenswerter Mengen von β-Naphthol im Harn gezogen werden. Freilich wird man zu diesem Schlusse erst dann berechtigt sein, wenn auch nach dem Kochen mit einer

1) Münchener med. Wochenschr. 1904. Nr. 15. S. 684.

2) Zum Abheben des Äthers bediene ich mich, nachdem ich ihn, wenn nötig, durch Zufließenlassen von Wasser im Reagensglase genügend emporgehoben habe, einer Pravazschen Spritze (ohne Canüle), und ich kann dieses Verfahren für alle Fälle, in denen man nur mit kleinen Mengen arbeitet, als äußerst bequem empfehlen.

größeren Menge Salzsäure die Reaktion ebenso negativ ausfällt, wie bei Verwendung der gewöhnlich genügenden kleinen Menge.

Nach dem Kochen mit Eisessig bedarf es, wie gesagt, nicht erst der Entfärbung der Flüssigkeit. Man schüttelt nach der Abkühlung sofort mit Äther aus, der sich gewöhnlich nach der Klärung mit Alkohol nur blaß gelb gefärbt zeigt. Mit dem ätherischen Auszuge verfährt man natürlich ganz ebenso, wie nach dem Kochen mit Salzsäure. Wenn hier die Chlorkalk-Resorcinprobe positiv ausfällt, so ist damit die Anwesenheit von β-Naphtholglukuronsäure (wo auch die Natriumnitritprobe dafür spricht) oder von locker gebundener β-Naphtholschwefelsäure erwiesen. Ein negativer Ausfall kann dagegen natürlich nur beweisen, daß das β-Naphthol nicht in dieser Form im Harn enthalten ist, und erst das Kochen mit Salzsäure wird alsdann Aufschluß darüber geben, ob es überhaupt ganz fehlt oder ob es doch als fest gebundene Ätherschwefelsäure zugegen ist.

Man sollte erwarten, daß das freie β-Naphthol in der alkoholisch-ätherischen Lösung sich noch einfacher durch die mit Salzsäure angestellte Natriumnitritprobe müßte nachweisen lassen; aber ich habe dabei niemals eine deutliche Rotfärbung eintreten sehen. Vielleicht wird die Reaktion durch die Gegenwart anderer in den Äther übergegangener Substanzen gestört. Auch die Lustgartensche Probe gab immer ein negatives Resultat. Die Resorcinprobe scheint doch sehr viel empfindlicher zu sein. Nur, wenn zufällig ein anderer Körper zugegen ist, der, wie das Phenetidin, aus dem mit Salzsäure gekochten Harn zugleich mit dem β-Naphthol in den Äther übergeht und nach der Behandlung mit Chlorkalk eine besondere, das Grün verdeckende Farbenreaktion mit Resorcin und Ammoniak gibt, läßt sie im Stich oder führt wenigstens zu einem unsichern Resultat.

Wenn immer schon das Kochen mit Eisessig zum Ziele führte, wäre das Verfahren einfach genug, um es auch dem praktischen Arzt, der sich nur überhaupt von der Gegenwart des β-Naphthols im Harn zu überzeugen wünscht, ohne auf die Frage nach der Art seiner Bindung Gewicht legen zu müssen, zum Gebrauch empfehlen zu können. Da aber die teilweise Ausscheidung des β-Naphthols als locker gebundene Atherschwefelsäure bei medikamentösem Gebrauch von Benzonaphthol nicht, wie ich nach einzelnen Beobachtungen annehmen zu dürfen glaubte, die Regel, sondern nur eine seltene Ausnahme zu bilden scheint, und da das Verfahren, sobald sich das Kochen mit Salzsäure als notwendig erweist, zu umständlich und zeitraubend wird, halte ich eine Verwertung für die Praxis doch für ziemlich aussichtslos.

Indessen habe ich mich bei meinen Untersuchungen auch nur von dem biologisch-chemischen Interesse leiten lassen und ich glaube, daß es für Jeden, der sich mit der Frage der Spaltung des Benzonaphthols im Darm und der Beeinflussung des Stoffwechsels durch den Übertritt der Spaltungsprodukte in das Blut beschäftigen oder den Gang der Ausscheidung des aus dem Naphthalin entstandenen oder als solches eingeführten β-Naphthols verfolgen und sich darüber unterrichten will, unter welchen Umständen es entweder nur als Ätherschwefelsäure oder zugleich — wenn nicht ausschließlich — als Glukuronsäure ausgeschieden wird, von Wert sein dürfte, über eine Methode zu verfügen, die so außerordentlich leicht nicht nur überhaupt die Gegenwart des β-Naphthols im Harn erkennen läßt, sondern auch sofort über die Art seiner Bindung Aufschluß gibt. Denn, um derartige Untersuchungen durchführen zu können, muß doch vor allen Dingen die Möglichkeit gegeben sein, die Anwesenheit des fraglichen Körpers und die Form seines Auftretens in jeder von Stunde zu Stunde oder gar in noch kürzeren Zwischenräumen entleerten Harnportion feststellen zu können, und dieser Forderung genügt das von mir angegebene Verfahren, von dessen Zuverlässigkeit ich mich umsomehr überzeugt habe, je mehr Versuche ich in dieser Richtung anstellte, im vollsten Maße.

Aus meinen obigen Zahlenangaben ist schon ersichtlich, daß man tatsächlich nur sehr geringe Harnmengen in Angriff zu nehmen braucht, um darin die naturgemäß nur kleinen β-Naphtholmengen, die z. B. nach der Spaltung von 0,6 Benzonaphthol oder der Einführung von 0,5 β-Naphthol überhaupt im Laufe einer Stunde zur Ausscheidung gelangen können mit vollkommener Sicherheit nachzuweisen. Kaum jemals aber wird eine stündliche Harnmenge so gering ausfallen, daß sie nicht vollkommen ausreichte, um je eine Portion von 10—12 ccm mit Eisessig und eine zweite gleichgroße mit Salzsäure zu kochen und auf diese Weise auch gleich festzustellen, ob das β-Naphthol nur in fester oder zugleich in lockerer Verbindung mit Ätherschwefelsäure darin enthalten ist. Und wo es nicht auf quantitative Bestimmung ankommt, genügt sogar schon eine einzige Harnportion von 10—12 ccm, um alle erforderlichen Untersuchungen damit anzustellen. Denn man kann sehr gut dieselbe Menge, die man mit Eisessig gekocht hat, nach dem Ausschütteln mit Äther auch weiter benutzen, um den Effekt des Kochens mit Salzsäure festzustellen, und auch dann, nachdem man zuerst mit wenig HCl gekocht und nach der Entfärbung mit Zinkacetat mit Äther ausgeschüttelt hat, falls es sich nötig erweist, noch ein zweites Mal

mit einer größeren Menge HCl kochen. Im letzteren Falle bedarf es auch nicht einer nochmaligen Entfärbung, sondern man kann der stark sauren Flüssigkeit nach der Abkühlung sofort durch Schütteln mit Äther das darin enthaltene freie β-Naphthol entziehen.

Wenn man nach der Einführung einer Einzeldosis Naphthalin, Benzonaphthol oder β-Naphthol nur den Gang der Ausscheidung des β-Naphthols ohne Rücksicht auf die Art seiner Bindung verfolgen will, so genügt natürlich das alleinige Kochen mit Salzsäure, und nach der Intensität der Grünfärbung, die nach der Behandlung des ätherischen Auszuges mit Chlorkalk bei der Resorcinprobe eintritt, läßt sich der Gehalt jeder einzelnen Harnportion an β-Naphthol sehr gut abschätzen und dessen allmähliche Zu- und Abnahme beurteilen. Zum mindesten aber besitzen wir in dieser Probe das einfachste Mittel, um den Beginn und das Ende der Naphtholausscheidung mit Sicherheit festzustellen.

Wie gesagt, kommt man dabei, soweit es sich nur um den einfachen qualitativen Nachweis des β-Naphthols handelt, in der Regel und, wo man es mit der Glukuronsäureverbindung zu tun hat, sogar immer schon mit einer geringen Säuremenge aus. Der Erfolg des Kochens mit wenig HCl (1 ccm auf 15 ccm Harn) ist daher fast immer schon maßgebend für die Entscheidung der Frage, ob überhaupt β-Naphthol im Harn zugegen sei oder nicht, und wenn danach die Chlorkalk-Resorcinprobe negativ ausfällt, ist dies gewöhnlich auch nach dem Kochen mit mehr HCl (1,5 : 10 ccm) der Fall. Dennoch darf man sich darauf, wie mich einige, freilich vereinzelte Fälle gelehrt haben, doch nicht immer sicher verlassen und demnach das Fehlen von β-Naphthol in einer Harnportion nach der Einführung von Benzonaphthol nur dann für bewiesen halten, wenn man sich tatsächlich von dem negativen Ausfall der Probe auch nach dem Kochen mit einer größeren Menge der Säure überzeugt hat.

Trotzdem ist es doch ganz zweckmäßig, zuerst immer mit der genannten kleinen Menge HCl zu kochen, weil man dann zu der der Fällung mit Zinkacetat voraufgehenden Neutralisation der Flüssigkeit keine so übergroße Menge Natronlauge verbraucht, während, wie bemerkt, nach dem zweiten Kochen derselben Portion mit mehr Salzsäure weder eine Entfärbung noch eine Abstumpfung der Säure vor dem Ausschütteln mit Äther erforderlich ist.

Worauf es beruht, daß beim Benzonaphtholharn in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schon durch das Kochen mit wenig HCl ein Teil des β-Naphthols und nach dem Kochen mit mehr Säure eine nicht viel größere Menge frei wird, während man dann gelegentlich einmal wieder auf einen Fall stößt, in dem es überhaupt nur durch Kochen mit viel Säure frei zu machen ist, vermag ich nicht zu sagen. Ich habe dies eigentümlicherweise immer nur an den in den ersten 2 Stunden nach der Einführung von 0,6—0,9 g Benzonaphthol entleerten Harnportionen beobachtet, einmal nach einer Dosis von 0,9 schon am

Ende der ersten Stunde, zu einer Zeit, wo sich sonst in der Regel überhaupt noch kein β-Naphthol im Harn nachweisen läßt. Bei den von der dritten bis zur sechsten Stunde entleerten Portionen erhielt ich dagegen ausnahmslos schon nach dem Kochen mit wenig HCl ein Resultat, das jeden Zweifel ausgeschlossen erscheinen ließ, d. h. eine sehr deutliche, meistens sogar ganz intensive Grünfärbung des mit Chlorkalk behandelten ätherischen Auszuges auf Zusatz von Resorcin und Ammoniak.

Findet man nun bei weiterer Untersuchung, daß sich das β-Naphthol in einer Harnportion nur durch Kochen mit HCl, nicht aber mit Essigsäure frei machen läßt, so wird daraus wohl unbedingt zu folgern sein, daß es nur als fest gebundene Ätherschwefelsäure darin enthalten ist. Wenn dagegen schon nach dem Kochen mit Eisessig (1 : 10 ccm Harn) freies β-Naphthol mit Hilfe der Chlorkalk-Resorcinprobe nachweisbar wird, so ist, wie ich annehme, der Schluß berechtigt, daß es, falls nicht eine bei der Natriumnitritprobe eintretende Rotfärbung auf Glukuronsäure hinweist, sich zum Teil in einer lockeren Verbindung mit Atherschwefelsäure im Harn befindet, und wenn nach dem Kochen einer Portion mit Eisessig zwar deutliche, nach dem Kochen einer zweiten mit Salzsäure aber viel intensivere Grünfärbung bei der Probe eintritt, so wird dadurch, vorausgesetzt, daß immer gleiche Mengen von Äther zum Ausschütteln benutzt werden, bewiesen, daß das β-Naphthol, wenn auch teilweise in lockerer Bindung, doch vorwiegend als fest gebundene Ätherschwefelsäure zugegen ist, während natürlich ein annähernd gleicher Ausfall der Probe in beiden Fällen das Vorwiegen oder die ausschließliche Anwesenheit der β-Naphtholglukuronsäure (wo die Natriumnitritprobe dafür spricht) oder einer locker gebundenen β-Naphtholschwefelsäure beweisen würde. Dieser Fall wird indes beim Benzonaphtholharn, in dem, wenn überhaupt, doch immer nur kleine Mengen des β-Naphthols in der durch Eisessig trennbaren Form auftreten, kaum vorkommen.

Wenn man jedoch genau feststellen will nicht nur, ob überhaupt im Benzonaphtholharn locker gebundene Ätherschwefelsäure neben der festgebundenen, oder ob im Naphthalinharn neben der Glukuronsäureverbindung auch noch etwas β-Naphtholschwefelsäure enthalten, sondern vor allem auch, in welcher Menge jede dieser Verbindungen im Harn vertreten sei, so kann dies selbstverständlich nur in der Weise geschehen, daß man eine und dieselbe Harnportion zuerst mit Eisessig in genügender Menge und sodann nach vollständiger Entfernung des frei gewordenen β-Naphthols durch wiederholtes Ausschütteln mit

Äther noch einmal mit Salzsäure kocht. Auch dann läßt sich nach der Intensität der Grünfärbung, die in dem ersten wie in dem zweiten Fall in dem mit Chlorkalk behandelten ätherischen Auszuge bei der Resorcinprobe eintritt, das Verhältnis der Menge, in der jede der beiden Verbindungen im Harn enthalten ist, einigermaßen sicher abschätzen. Aber wenn man die durch wiederholtes Ausschütteln gewonnenen Auszüge aus der Essigsäureprobe einerseits und aus der Salzsäureprobe andererseits vereinigt, wird man durch Reindarstellung des β-Naphthols wohl auch zu einer genauen quantitativen Bestimmung gelangen können.

In diesem Falle muß man schon eine größere Menge Eisessig, etwa 3 ccm auf 9 ccm Harn, zum Kochen verwenden, um sicher darauf rechnen zu dürfen, alles durch Essigsäure trennbare β-Naphthol frei zu machen. Es erwächst daraus nur die Unbequemlichkeit, daß man eine recht große Menge Natronlauge zur Neutralisation der nachher noch mit Salzsäure gekochten Flüssigkeit verbraucht, deren Entfärbung durch Zinkacetat nun einmal, falls man es nicht mit einem ungewöhnlich farbstoffarmen, diluirten Harn zu tun hat, unerläßliche Bedingung für das Gelingen der Resorcinprobe ist. Daß man, ehe man zum Kochen mit HCl schreitet, zunächst den von den Flüssigkeit absorbierten Äther durch gelindes Erwärmen verjagen muß, bedarf für den Kundigen wohl kaum der Erwähnung. Hat man mit der genannten großen Menge Eisessig gekocht, so genügt übrigens meistens ein zweimaliges Ausschütteln mit Äther, um alles frei gewordene β-Naphthol aus dem Harn zu entfernen. Der nach dem dritten Ausschütteln erhaltene ätherische Auszug läßt bei der Chlorkalk-Resorcinprobe in der Regel schon keine Grünfärbung mehr bemerken.

Ich selbst bin nicht in der Lage, methodische Untersuchungen dieser Art in größerem Umfange durchführen zu können. Das wenige, was ich an sicheren Tatsachen bisher ermitteln konnte, habe ich größtenteils im Vorstehenden bereits mitgeteilt. Mir kam es eben zunächst nur darauf an, eine einfache zum Nachweise des β-Naphthols in kleinen Harnmengen geeignete Methode zu finden und ihre Brauchbarkeit zu erproben, und es unterliegt für mich jetzt auch keinem Zweifel mehr, daß die hier empfohlene Methode sich künftigen Untersuchern durchaus bewähren wird. Daß dagegen das bisher gebräuchliche, allerdings auch nur auf den Nachweis der geringen nach äußerem Gebrauch des Mittels im Harn erscheinenden β-Naphtholmengen berechnete Verfahren, wie man es in den Lehrbüchern der Harnanalyse vorgeschrieben findet,[1]) sich zu dem genannten Zwecke nicht verwenden läßt, da es einerseits

1) Vgl. Huppert l. c. S. 611 ff. und Spaeth, Untersuchung des Harns. 2. Aufl. S. 424.

cht umständlich ist und andererseits die Verarbeitung größerer arnmengen zur Voraussetzung hat, leuchtet ohne weiteres ein.

Die Untersuchung des Benzonaphthol- und vor allem des aphthalinharns bietet auch sonst noch Gelegenheit zu manchen teressanten Beobachtungen. Ich verzichte jedoch auf die Mitteiıng weiterer Einzelheiten, die, an sich wohl beachtenswert, doch ıßerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen. Nur zwei Erscheiıngen, die mir regelmäßig bei der Untersuchung des Naphthaıharns entgegengetreten sind und die daher auch den Nachıtersuchern nicht entgehen würden, glaube ich zum Schluß noch ırz erwähnen zu müssen, zumal da sie für die Beurteilung des esamtverhaltens und der Zusammensetzung dieses Harns nicht ohne edeutung sind.

Das ist einmal die Tatsache, daß nach dem Kochen des Naphalinharns mit Salzsäure der ätherische Auszug sich auf Zusatz n 2—3 Tropfen halbgesättigter Chlorkalklösung immer rot färbt, ›durch aber der Ausfall der Resorcinprobe, bei der es trotzdem zu ıer vollkommen reinen Grünfärbung kommt, nicht im geringsten beıträchtigt wird. Ob diese Rotfärbung, die übrigens nach kurzer it abzublassen und der gelben Farbe des β-Naphthochinons Platz zu ıchen pflegt, vielleicht auf die Gegenwart geringer Mengen von Naphthol, das durch das Kochen mit HCl frei geworden, zurückführen ist, lasse ich dahingestellt. Beim Benzonaphtholharn habe ich ınliches nie beobachtet; ebensowenig beim Naphthalinharn nach dem ochen mit Eisessig.

Die zweite konstant zu beobachtende bemerkenswerte Erscheinung die folgende: Wenn man den mit HCl gekochten Naphthalinharn t Natronlauge alkalisch macht, so wird die ohnehin schon mehr oder ›niger dunkelbraune Färbung mit dem Eintritt der alkalischen Reaktion ch dunkler und der durch Zinkacetat erzeugte Niederschlag nimmt mer eine, namentlich im auffallenden Licht hervortretende grünliche rbung an. Auch das von diesem dunkel gefärbten Niederschlage be›ite hellere Filtrat läßt nach der Fällung mit Natriumcarbonat noch eder eine Bräunung bei der Filtration und beim Schütteln mit Luft merken, die dagegen beim nachherigen Ansäuern mit Essigsäure verhwindet. Das Kochen mit HCl scheint also eine raschere Überführung r Dioxynaphthaline in hydrochinonartige Körper zu bewirken. ıch in dieser Hinsicht verhält sich der Benzonaphtholharn anders. Bei ›sem habe ich nur gelegentlich einmal eine leichte Bräunung des ltrats von dem durch Natriumcarbonat erzeugten Zinkniederschlage ıhrnehmen können.

Die Hauptergebnisse dieser Untersuchungen fasse ich in folgende ıtze zusammen:

I. Nach Einführung kleiner Dosen (0,5—0,75 g) Naphthalin ›cheint das β-Naphthol größtenteils als Glukuronsäure, zu einem

kleineren Teil als Ätherschwefelsäure im Harn. Die Anwesenheit der β-Naphtholglukuronsäure wird bewiesen 1. durch den Eintritt einer intensiven Rotfärbung des Harns auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit, 2. durch die Entstehung von β-Naphthochinon bei der Behandlung des Harns mit Salzsäure und Chlorkalk, 3. durch das Auftreten einer blauen Fluorescenz nach Zusatz von Ammoniak oder Kalilauge zum Harn. Dafür spricht auch 4. das Freiwerden einer größeren Menge von β-Naphthol beim Kochen mit wenig Eisessig und schon bei Einwirkung von Eisessig in der Kälte.

II. Nach Einführung von Benzonaphthol in kleinen und mittleren Dosen (0,6—0,9—1,2 g) wird das β-Naphthol nicht als Glukuronsäure, sondern immer nur als Ätherschwefelsäure ausgeschieden. Zu seinem Nachweise ist die vorherige Trennung aus dieser Verbindung erforderlich, die sich in der Regel nur durch Kochen mit HCl, in einzelnen Fällen jedoch auch teilweise durch Kochen mit Eisessig bewirken läßt. Das frei gewordene β-Naphthol läßt sich der sauren Flüssigkeit durch Ausschütteln mit Äther entziehen und in der ätherischen Lösung nach deren Vermischung mit verdünntem Alkohol durch die Behandlung mit Chlorkalk und die nachfolgende Resorcinprobe mit Sicherheit nachweisen. Auf diese Weise kann man ohne Schwierigkeit die Gegenwart der β-Naphtholschwefelsäure auch in der kleinsten Harnmenge feststellen.

III. Nach kleinen Dosen β-Naphthol (0,3—0,5 g) findet man nur ausnahmsweise β-Naphtholglukuronsäure in geringer Menge im Harn. Der größte Teil des β-Naphthols wird als Ätherschwefelsäure ausgeschieden.

XXV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz.

Von

Dr. Oswald Loeb.

(Mit 8 Figuren im Text.)

Die ersten exakten Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf den Warmblüterkreislauf wurden von Zimmerberg[1]) angestellt. Er fand, daß die Pulsfrequenz bei Katzen, Hunden und Menschen nach mittleren und großen Dosen Alkohol unverändert bleibt. Den Blutdruck sah an Katzen nach Alkohol stark absinken; doch müssen die angewandten Gaben als sehr große bezeichnet werden (60 ccm 40proz. Alkohols per os). Mit Blutdruckversuchen am Tiere beschäftigten sich weiter Gutnikow,[2]) Rosenfeld,[3]) Pässler[4]) und Haskovec.[5]) Rosenfeld fand am Hunde, daß der Alkohol per os gegeben in Dosen von 0,25—4 ccm pro Kilo die Zirkulation fast gar nicht beeinflußt. Nach weit größeren Dosen (250 ccm 50 proz. Alkohol per os) hat allerdings Gutnikow Sinken des Blutdrucks gesehen. Haskovec injizierte den Alkohol in kleinen Dosen intravenös und fand danach

1) Zimmerberg, Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf die Tätigkeit des Herzens. Inaug.-Dissert. Dorpat 1869.

2) Gutnikow, Über den Einfluß des Alkohols auf die Blutcirculation. Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. XXI. S. 168. 1892.

3) Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Wiesbaden 1901. S. 54—63.

4) Paeßler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXIV. S. 725.

5) Haskovec, Über die Wirkung des Alkohols auf das Herz und den Blutkreislauf. Wiener med. Wochenschr. Nr. 14 u. Fortsetzung. 1961. Ferner: Nouvelles contributions à la question de l'action de l'alcool sur le coeur et sur la circulation du sang. Arch. de Médecine expérim. et d'Anatomie pathol. No. 4. Juillet 1904. p. 539.

Blutdrucksteigerungen von 8—10 mm Hg. Diese Steigerungen sind aber so gering, daß es uns zweifelhaft erscheint, ob sie nicht zufälliger Natur sein könnten. Auch Pässler bediente sich der intravenösen Injektion verdünnten Alkohols oder Kognaks bei infizierten Kaninchen; die Lähmung des Vasomotorencentrums wurde nur wenig und zwar in ungünstigem Sinne beeinflußt.

Am Menschen hat Weissenfeld[1]) den Blutdruck nach Alkoholgaben untersucht und Steigerungen constatiert. Wendelstadt[2]) fand in zahlreichen Versuchen die Pulsfrequenz unverändert.

Eine genauere Analyse der Wirkung des Alkohols auf den Warmblüterkreislauf war bei der Wechselwirkung zwischen Herz und Gefäßen nicht möglich, ehe die Methoden zur Untersuchung des isolierten Warmblüterherzens ausgebildet waren. Da nun am Warmblüter die Frage über die Wirkung des Alkohols auf das Herz nicht eindeutig entschieden werden konnte, nahm man früher zur Beobachtung am Froschherzen seine Zuflucht. Maki[3]) konstatierte nach kleinen Dosen Alkohol am isolierten Froschherzen Verbesserung der Herzarbeit und frequenteren Puls. Hingegen konnte Dreser[4]) bei derselben Anordnung nur in einem Falle Steigerung der Pulshöhe mit zeitweiliger Arhythmie finden, sonst beobachtete er nur lähmende Wirkungen. Auch Dieballa[5]) sah nur Lähmung des Herzens nach Alkohol eintreten.

Am isolierten Warmblüterherzen haben dann N. Martin und Hemmeter,[6]) Bock,[7]) Tunnicliffe und Rosenheim[8]) die Alkoholwirkung studiert und dieselbe als rein lähmende bezeichnet.

---

1) Weissenfeld, Der Weingeist als Erregungsmittel beim Menschen. Pflügers Arch. Bd. LXXI. S. 60.

2) Wendelstadt, Die Wirkung des Weingeists auf die Atmung des Menschen. Pflügers Archiv. 1899. Bd. LXXVI. S. 233.

3) Maki, R., Über den Einfluß des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Dissert. Straßburg 1884.

4) Dreser, Über Herzarbeit und Herzgifte. Dieses Archiv, Bd. XXIV. S. 236.

5) Dieballa, Über die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz. Dieses Archiv, Bd. XXXIV. S. 147.

6) Martin und Hemmeter, Centralbl. f. Physiol. Bd. IV. S. 28. 1890.

7) Bock. Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugetierherz. Dieses Archiv, Bd. XLI. S. 173.

8) Tunnicliffe and O. Rosenheim, On the action of Chloroform, Ether, Alcohol and Acetone upon the excised mammelian heart. The Journal of Physiology. Vol. XXIX. 1903. Proceedings of the Physiological Society. March 21. 1903. XV.

Zum Studium der Beeinflussung des Warmblüterherzens durch den Alkohol ist, wie schon betont, das Herz im Zusammenhang mit seinen Versorgungsgebieten nicht geeignet, und ich wählte deshalb zu den folgenden Untersuchungen das Langendorffsche Präparat[1]). Dasselbe hat bei der vollständigen Isolierung des Herzens den Vorzug, daß auch der Coronarkreislauf kontrolliert werden kann, daß die Konzentration des angewandten Alkohols genau bekannt ist und Veränderungen unter isotonischen und isometrischen Bedingungen festgestellt werden können. Die Untersuchung am Langendorffschen Herzpräparat kann deshalb zur Ergänzung der von Bock am isolierten Herzlungenkreislauf angestellten Versuche herangezogen werden.

Was die Methode der Herzisolierung, Blutspeisung und Schreibung der Herztätigkeit betrifft, so ist auf die Arbeiten Langendorffs zu verweisen, sowie auf die von Gottlieb und Magnus[2]) angegebenen Modifikationen. Durch Einschalten eines Seitenventils wird für Konstanz des Druckes, durch Thermoregulatoren für Konstanz der Temperatur gesorgt. Die Herzarbeit wird durch Einführen eines Ballons in den linken Ventrikel und Verbindung des Ballons mit einem Hürthleschen Tonographen bezw. Brodieschen Volumenschreiber verzeichnet. Die Langendorffsche Schreibmethode besteht im Einbringen eines Häkchens in die Herzspitze und Verbindung desselben mit einem Hebel. Wir haben wegen der Einfachheit der Methode meist die Häkchenschreibung benutzt, die Ballonschreibung nur dort, wo es uns auf eine genauere Analyse ankam.

Zu unseren Versuchen wurden gewöhnlich Katzen verwandt. Die Tiere werden aus der Carotis verblutet, dann wird in die Vena jugularis eine der gesamten Blutmenge entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung infundiert und dann die Verblutung von neuem vorgenommen. Man erhält so je nach der Größe der Tiere 130—280 ccm Blut. Die jeweilig erhaltene Menge wurde dann mit phys. NaCl-Lösung auf 500 ccm aufgefüllt, das so erhaltene Blutkochsalzgemisch geteilt und die eine Portion als Normalblut benutzt, die andere mit Alkohol versetzt. Die flimmernden Herzen wurden meist zum Schlagen gebracht. Anstatt den Blutstrom nach Langen-

1) Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. I. Abhandlung. Pflügers Archiv. Bd. LXI. S. 291. 1895. II. Abhandlung. Pflügers Archiv. Bd. LXVI. S. 355. 1897.

2) Gottlieb und Magnus, Digitalis und Herzarbeit nach Versuch am überlebenden Warmblüterherzen. Dieses Archiv. Bd. LI. S. 30.

dorff bis zum Stillstand des Herzens abzustellen, wandte ich eine sehr reichliche Durchblutung des Herzens an, was meist zum Ziele führte. Nur selten waren wir gezwungen, das Flimmern mit vorübergehender Speisung mit Camphorblut aufzuheben.

Wir verwandten zu unseren Versuchen den Äthylalkohol und wollen uns mit dessen Wirkung auf das isolierte Säugetierherz befassen.

Wirkung kleiner Dosen Alkohol auf die Herztätigkeit.

Es drängte sich zunächst die Frage auf, von welcher Konzentration an der Alkohol überhaupt eine Wirkung auf das Herz zeigt, und ob diese Anfangswirkung sich als eine erregende oder als eine sogleich lähmende darstellt.

Die meisten Autoren sprechen dem Alkohol überhaupt jede direkt erregende Wirkung ab. Allen voran Schmiedeberg[1]) und Bunge[2]). Jedoch haben Binz[3]) und seine Schule (zuerst beobachtet von Heinz, zuletzt von Wendelstadt) in einwandsfreier Weise gezeigt, daß der Alkohol, alkoholische Getränke und gemischte Äther auf das Atemzentrum erregend wirken und die Atemgröße direkt steigern. Binz sieht diese Wirkung als eine direkt erregende an. Auch Geppert[4]) und Zuntz[5]) haben die Steigerung der Atemgröße durch Alkohol gefunden.

Auch auf die Innervation anderer quergestreifter Muskeln wirkt der Alkohol anfangs erregend. So fand Kräpelin[6]) beim Menschen durch Alkohol eine anfängliche Steigerung der Muskelarbeit, welche von einer Verminderung gefolgt ist. Scheffer[7]) wies am Frosch-

1) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie in bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie. 4. Auflage. Leipzig 1902. S. 49.

2) Bunge, Lehrbuch der physiol. und pathologischen Chemie. 1887. Achte Vorlesung. S. 124.

3) Binz, Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 1.

4) Geppert, Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Dieses Archiv. Bd. XXII. Siehe Protokolle S. 381.

5) Zuntz, Über die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Verh. der physiol. Gesellschaft zu Berlin. 1887. S. 178.

6) Kräpelin, Neuere Untersuchungen über die psychischen Wirkungen des Alkohols. Münchner med. Wochenschr. 1899. Nr. 42. S. 1365. Siehe auch: Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.

7) Scheffer, Studien über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit. Dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 42.

nervmuskelpräparat nach, daß diese Steigerung der Arbeitsgröße auf einer Erhöhung der Erregbarkeit nervöser Apparate beruht.

Auch auf die Tätigkeit des Flimmerepithels hat der Alkohol nach einer anfänglichen kurzen Depression eine stark erregende Wirkung, wie dies aus den Untersuchungen Breyers[1]) hervorgeht.

Neuerdings hat Bethe[2]) gezeigt, daß die Erregbarkeit randkörperfreier Medusen durch Alkohol bedeutend gesteigert wird.

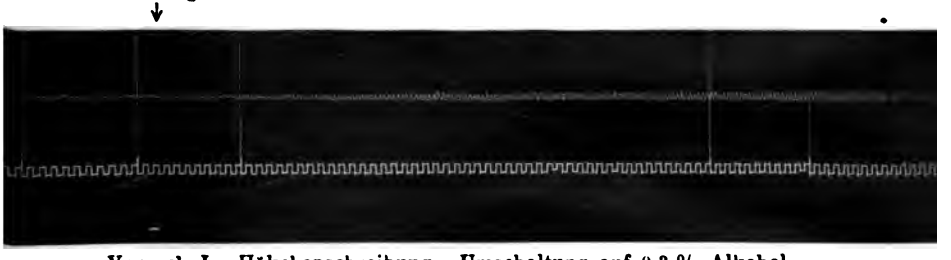
Erregende Wirkungen des Alkohols auf andere Gebiete sind also nachgewiesen. Um so näher liegt die Frage, ob sie sich auch am Herzen kundgibt. Makis erwähnte Versuche am Froschherzen sprechen dafür. Ebenso nimmt Gutnikow auf Grund vergleichender Druckmessungen im linken Vorhof und der Carotis Steigerung der Herzarbeit am Warmblüter an.

Ich stellte 11 Versuche mit kleinen Dosen an. Dieselben bewegten sich zwischen 0,16—0,3 ccm Alk. abs. in je 100 ccm Blutkochsalzgemisch. In drei Fällen fand sich eine deutliche Steigerung der Herzarbeit, in drei anderen ist dieselbe zweifelhaft. In einem Versuche trat keine Wirkung ein, in weiteren Versuchen hatten wir es, wie unten noch näher auszuführen sein wird, mit Bedingungen zu tun, die eine Steigerung verdecken konnten.

Zunächst seien die drei positiven Versuche näher besprochen und die drei Versuchsprotokolle mitgeteilt.

1. Versuch. 19. Mai 1904. Katze 3200 g, Druck 30 mm Hg, Temperatur 38,5° C. Druck und Temperatur völlig konstant. In 200 ccm Blutkochsalzgemisch 0,6 ccm Alk. abs. Häkchenschreibmethode. Normal-

Fig. 1.



Versuch I. Häkchenschreibung. Umschaltung auf 0,3 % Alkohol. Zunahme der Kontraktionshöhe von 0,4 auf 1,1 mm; Frequenz von 23 auf 24.

1) Breyer, Ueber die Einwirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfaser. Pflügers Archiv. Bd. XCIX S. 481.

2) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903. S. 359.

periode. Regelmäßige schwache Kontraktionen. Umschaltung auf Alkoholblut. Schreibhebel liegt nicht an. Kontraktionen scheinen kräftiger

Fig. 2
Alkoholblut umgeschaltet.

Versuch 2. Häkchenschreibung. Umschaltung auf 0,3 % Alkohol.
Zunahme der Kontraktionshöhe von 6,5 : 5,5 auf 7,0 : 6,2 mm (puls. alt.) der Frequenz von 27 auf 29.

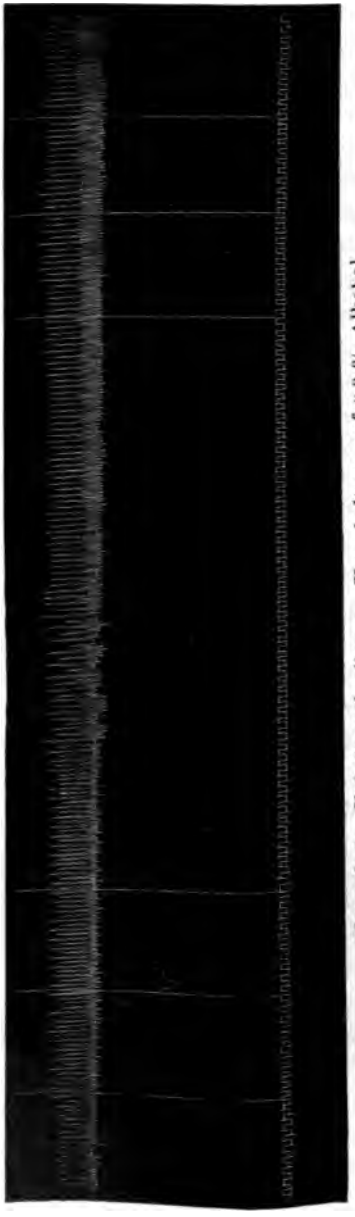


Fig. 3.
Umschaltung auf Alkohol.

Versuch 2. Häkchenschreibung. Umschaltung auf 0,3 % Alkohol.
Normalblut: Kontraktionshöhe 7,4 : 5,5 mm. Frequenz 22. Umschaltung auf Alkoholblut: 2 Arten von Pulsus alternans wechseln regelmäßig miteinander ab. Kontraktionshöhe 0,5 : 3,3 beziehungsweise 8,0 : 3,3 mm. Frequenz steigt auf 32.

zu sein. Darauf wieder Normalblut. Pulsus alternans. Höhe 0,8 : 0,3 mm. Frequenz in 10 Sekunden 24. Wieder Alkoholblut. Kontraktionshöhe

auf 1,1 : 0,6 mm. Frequenz 21. Wieder Normalblut. Kontrak-
öhe sinkt auf 0,4 mm. Wieder Alkoholblut. Kontraktionshöhe
wieder auf 1,1 mm. Siehe Fig. 1. Durch-
schwindigkeit zeigt keine wesentlichen Ver-
ungen.

2. Versuch 18. Mai 1904. Katze 2200 g.
blutungsdruck 10 mm Hg. Temperatur
. Druck und Temperatur völlig konstant.
0 ccm Blutkochsalzgemisch 0,6 ccm Alk.
Häkchenschreibmethode. Normalperiode.
s alternans. Kontraktionshöhe 6,0 : 5,5 mm.
enz in 10 Sekunden 27. Umschaltung auf
olblut. Kontraktionshöhe steigt auf 7,0
2. Frequenz auf 29. (Siehe Fig. 2.) Al-
blut wird 7 Minuten weitergegeben. Am
se Kontraktionshöhe 7,1 : 6,1 mm. Fre-
25. Hierauf wieder Normalblut. Nach
uten Kontraktionshöhe 7,4 : 5,5 mm. Fre-
22. Wieder Alkoholblut. Der Pulsus
ans wird verändert, und zwar haben wir
Arten von Pulsus alternans, die regelmäßig
ander abwechseln. Die Höhe beträgt
3,3 bezw. 8,0 : 3,3 mm. Die Frequenz
von 22 auf 33. (Siehe Fig. 3.) Nach
uten nimmt der Durchfluß stark ab. Wie-
ulsus alternans. Kontraktionshöhe 8,3 : 5,5.
enz 13. Unter Normalblut weitere Ab-
der Frequenz. Versuch wird abgebrochen.

3. Versuch 10. Mai 1904. Katze 3600 g.
: und Temperatur völlig konstant. In
cm Blutkochsalzgemisch 0,4 ccm Alk. abs.
enschreibmethode. Normalperiode: Zuerst
ularität, dann regelmäßige Tätigkeit. Kon-
onshöhe 4,0 mm. Frequenz in 10 Sekun-
3. Umschaltung auf Alkoholblut. 3 Pulse
iedener Höhe folgen regelmäßig abwech-
aufeinander. Kontraktionshöhe 7,9 : 4,5 :
m. Frequenz 26. Nach 6 Minuten geringe
ularitäten. Nach weiteren 2 Minuten wieder
alblut. Grössere Irregularität. Herzkon-
onen werden allmählich schwächer. Nach
uten schlägt das Herz so schwach, dass
ontraktionen nicht mehr verzeichnet werden.
r Alkoholblut. Sofort kräftigere Kontrak-
. (Siehe Fig. 4.) Durchfluß keine wesent-
Veränderungen.

n diesen drei Versuchen haben wir es
rscheinungen zu tun, die zum Teil eine

Fig. 4.
Umschaltung auf Alkoholblut. ↓

Versuch 3 Häkchenschreibung. Umschaltung auf 0,3 % Alkohol.
Normalperiode: Herz steht fast völlig still. Alkoholblut; wieder deutliche Kontraktionen.

Erregung sicher beweisen, zum Teil eine solche wahrscheinlich machen.

Versuch 1 zeigt in besonders schöner und einwandsfreier Weise die erregende Wirkung des Alkohols, sowohl bei der zweiten als bei der dritten Umschaltung nimmt die Kontraktionshöhe bedeutend zu. Bei der zweiten von 0,8 auf 1,1 mm bezw. von 0,3 auf 0,6 mm. Bei der dritten Umschaltung von 0,4 auf 0,1 mm.

Ebenso einwandsfrei ist die erregende Wirkung bei der ersten Umschaltung in Versuch 2, indem die Kontraktionshöhe eines Pulsus alternans von 6,0 auf 7,2 mm und 5,5 auf 6,2 mm steigt.

In Versuch 3 schlägt das Herz, das zuvor mit Alkoholblut gespeist wurde, unter Normalblut so schwach, daß die Kontraktionen nicht mehr verzeichnet werden. Es wird nun wieder auf Alkoholblut umgeschaltet, und sofort stellen sich kräftigere Kontraktionen ein.

Neben diesen sicheren Resultaten erhielten wir auch Befunde, deren Deutung schwieriger ist, die aber eine erregende Wirkung wahrscheinlich machen. Als Beispiel kann wieder Versuch 2 gelten, indem der Pulsus alternans bei der zweiten Umschaltung verändert wird. Die einzelne Kontraktionshöhe ist bei der angewandten Häkchenschreibmethode der Ausdruck der Verkürzung der Längsaxe des Herzens in der Systole. Beim Pulsus alternans ist dieselbe wechselnd. Vergleicht man nun die Summe dieser Verkürzungen in der Zeiteinheit vor und nach der Alkoholspeisung, so ergibt sich für die Alkoholperiode eine deutliche Mehrleistung. In der Normalperiode haben wir in 10 Sekunden 13 Pulse zu 5,5 mm, 12 zu 7,5 mm, addiert man die Kontraktionshöhen, so erhält man die Summe von 161,5 mm. In der Alkoholperiode sind 8 Pulse zu 9,5 mm, 9 zu 8,0 mm und 16 zu 3,3 mm. Das ergibt eine Kontraktionshöhe von 200,8 mm. Ähnliche Verhältnisse haben wir bei der ersten Umschaltung in Versuch 3. Es ergibt sich hier für 23 Pulse der Normalperiode die Summe von 92 mm Kontraktionshöhe, für 9 Pulse der Alkoholperiode eine Summe von 118,8 mm. Ich bin mir allerdings bewußt, daß es sich hier um keinen völlig exakten Beweis handelt. Besonders betont muß aber werden, daß derartige Steigerungen während der Speisung mit Normalblut niemals auftreten, wie sich aus mehreren hundert Versuchen, die im hiesigen Institut angestellt wurden, ergab.

In den übrigen Versuchen fielen die Resultate entweder in derselben Richtung aus, waren aber nicht so eindeutig wie in den angeführten Versuchen, oder wir hatten es mit Bedingungen zu tun, unter denen von vornherein eine Steigerung der Herzarbeit nicht

erwarten war; nimmt nämlich schon in der Normalperiode die ontraktionshöhe dauernd ab, so versagen Erregungsmittel entweder er ihre Wirkung wird durch fortschreitende Verschlechterung der erzarbeit verdeckt.

Hierher gehört ferner die „Nachwirkung" des Alkohols, die bei nwendung stärkerer Konzentrationen sich zeigt. Bei Besprechung r Resultate mit großen Dosen wird näher ausgeführt werden, daß f eine anfängliche Verschlechterung der Herzarbeit sehr häufig ne Verstärkung über die Norm hinaus folgt.

0,5 proz. Alkohol veränderte in zwei angestellten Versuchen e Herztätigkeit überhaupt nicht. Versuche über 1 proz. Alkohol chnen wir nicht mehr zu denen mit kleinen Dosen.

Das Ergebnis der Versuche mit kleinen Dosen Alkohol ist also hin zusammenzufassen, daß in geeigneten Fällen durch den Alhol eine geringe, aber deutlich erregende Wirkung eintreten kann, f die aber durchaus nicht in jedem Falle mit Sicherheit gerechnet erden darf. Ferner ergibt sich, daß die schon relativ hohe Konntration von 0,5 proz. Alkohol noch keinen schädigenden Einfluß szuüben braucht.

Es ist besonders zu betonen, daß in unseren Versuchen der ruck vollkommen konstant war. Da nun bei gleichbleibendem ruck infolge mehr oder minder großer Verengerung der Coronarfäße während der Durchleitung der Durchfluß abnimmt, so muß ch die Kontraktionshöhe abnehmen, und so kann ein Teil der lkoholwirkung verdeckt werden. Da wir also entweder bei gleicheibendem oder allmählich abnehmendem Durchfluß arbeiteten, so nnte die Kontraktionshöhe in unseren Versuchen von selbst nur nehmen, niemals aber eine Steigerung vorgetäuscht werden. Dam sind auch bei der angewandten Methode geringe und nicht nstant auftretende Steigerung von großer Bedeutung. Würde man rch nachträgliche Erhöhung des Durchblutungsdruckes dafür sorgen, ß bei der Alkoholspeisung die Durchblutung auf dieselbe Größe bracht würde, wie in der Normalperiode, so würde man gewiß ößere und konstantere Ausschläge im Sinne einer Erregung erlten. Man würde aber gleichzeitig unübersehbare Komplikationen haffen, die die Sicherheit der Resultate beeinträchtigen müßten. ir hielten dieses Vorgehen nicht für einwandsfrei, um so mehr üssen wir darauf hinweisen, daß unsere Resultate, wenn auch ärlich, so doch um so beweisender sind.

irkungen mittlerer und großer Dosen Alkohol.

Vir versuchten nun weiter festzustellen, in welcher Konzen- ı der Alkohol eine deutlich lähmende Wirkung auf das Herz t.

Fig. 6 A.
Umschaltung auf Alkoholblut.

5. Alkoholversuch. Herzkatheter. Hürthles Tonograph. (Aichung 1 mm = 3 mm Hg.)
2 % Alkohol. Normalperiode: Kurvenhöhe 20,5 : 13,0 = 7,5 mm Hg. Umschaltung auf 2 % Alkoholblut.
Kurvenhöhe 14,5 . 13 = 1,5 mm Hg.

Fig. 6 B.
Umschaltung auf Normalblut.
Wieder Normalblut: Nach 1. Minute Kurvenhöhe wieder 19 : 13 = 6 mm Hg.

Eine deutliche, wenn auch geringe Schädigung beginnt bei der ung mit 1 proz. Alkoholblut. Fig. 5 a u. b mag dies demonstrieren. n den folgenden Versuchen wurden Konzentrationen von 2 bis

10 Proz. angewandt. Rosenfeld (a. a. O.) würde diese Versuche nach den Ausführungen in seiner Monographie für unzulässig halten, da sie niemals physiologischen Verhältnissen entsprechen. Ich möchte deshalb betonen, daß es von toxikologischem Interesse ist, die das Herz schwer schädigenden Dosen feststellen und mit Dosen anderer Herzgifte, wie Chloroform und Äther vergleichen zu können. Ein solcher Vergleich wird dann auch Rückschlüsse auf die Toxicität mittlerer Alkoholdosen auf das Herz gestatten.

Zunächst zeigte es sich, daß durch 2proz. Alkohol in der Blutkochsalzmischung einzelne Herzen schon bedeutend geschädigt wurden.

Versuch 5 möge hier als Beispiel dienen.

4. Versuch. 10. Juni 1904. Katze 2300 g. Herzkatheter Hürthlescher Tonograph. Temperatur 38,0°. Druck 30 mm Hg. Druck und Temperatur völlig konstant. In 200 ccm Blutkochsalzflüssigkeit 4,0 ccm Alk. abs. Normalperiode. Systolisches Maximum 20,5 mm Hg. Diastolisches Minimum 13 mm Hg = 7,5 mm Hg Exkursionsgröße. Umschaltung auf Alkoholblut. Nach 1 Minute systolisches Maximum 14,5 mm, diastolisches Minimum 13 mm = 1,5 mm Hg Exkursionsgröße. Wieder Normalblut. Nach 1 Minute systolisches Maximum 17, diastolisches Minimum 13 = 4 mm Hg. Nach weiteren 2 Minuten systolisches Maximum 18,5 mm, diastolisches Minimum 13 mm = 5,5 mm Hg. Es zeigt sich hier zugleich die Tatsache, daß das Herz unter Alkohol bedeutend kleinere Druckwerte erzeugt, ein Punkt, auf den wir noch zurückkommen werden. Fig. 6 A und B bildet die zugehörige Kurve.

In anderen Versuchen mit der gleichen Alkoholkonzentration war die Schädigung bedeutend geringer. Zur Erklärung so großer Unterschiede bei demselben Prozentgehalt Alkohol schien uns die Tatsache, daß jedes Herz aus individuellen Gründen anders reagiert, d. h. mehr oder weniger widerstandsfähig ist, nicht ausreichend zu sein. Wir dachten also daran, ob nicht der verschiedene Blutgehalt unsrer Blutkochsalzmischungen eine Rolle spielen könnte, d. h. die Alkoholwirkung durch die Quantität der in der Mischung enthaltenen Blutmenge beeinflußt würde. Wie schon oben ausgeführt, erhielten wir bei der Verblutung der verschiedenen Katzen Blutmengen, die zwischen 130 und 280 ccm schwankten, die wir aber stets mit physiologischer NaCl-Lösung auf 500 ccm auffüllten.

Um zu untersuchen, ob der Blutgehalt unserer Mischungen eine Rolle spielte, stellten wir eine Versuchsreihe mit Alkohol in Ringerscher Lösung an. Es ergab sich das sichere Resultat, daß die Wirkung eine bedeutend stärkere war, als bei der Speisung mit Blutkochsalzflüssigkeit. In einem Versuche stand bei 2proz. Alkohol das Herz nach 40 Sekunden still, in zwei weiteren Versuchen

wurde es bei derselben Konzentration so schwer geschädigt, daß die Kontraktionen nach 40 Sekunden nicht mehr verzeichnet wurden, während sie mit dem Auge gerade noch wahrzunehmen waren. Für das Chloroform haben schon Sherrington und Lowton (At the University Preß of Liverpool 1903) festgestellt, daß seine Toxicität am Warmblüterherzen in Lockescher Lösung bedeutend geringer ist als in Blut.

Zunächst kommt in Betracht, daß die Ringersche Flüssigkeit wegen ihrer geringeren Viscosität bei gleichem Druck, wie sich ohne weiteres sehen läßt, weit schneller durch die Coronargefäße fließt, als das Blut, das Herz also rascher mit Alkohol überschwemmt wird, während das Blut langsamer fließt und so das Herz erst allmählich vergiftet wird. Zur Erklärung der verschiedenen Wirkungen genügt diese Tatsache nicht, denn ich konnte mich bei Versuchen mit Blutspeisung öfters davon überzeugen, daß die verschiedene Geschwindigkeit des Durchflusses von nicht sehr großem Einfluß auf die Alkoholwirkung ist. So drängt sich die Annahme auf, daß hier noch ein weiterer Punkt in Betracht kommt. Es lag nahe, an die Verteilungsgesetze der Alkoholgruppe zu denken, auf Grund deren bekanntlich Hans Meyer[1]) und Overton[2]) ihre Theorie der Narkose aufgestellt haben. Für das Chloroform (Schmiedeberg[3]), Pohl[4])) ist seit langer Zeit bekannt, daß es sich ungleichmäßig zwischen Blutkörperchen und Blutserum verteilt, Die Blutkörperchen enthalten ungleich mehr davon. Frantz[5]) hat für Äther, Archangelski[6]) für Chloralhydrat und Aceton dasselbe nachgewiesen. Die Ursache dieser Verteilung liegt bekanntlich in dem Gehalt der roten Blutkörperchen an Cholestearin und Lecithin, welche die fettlöslichen Substanzen an sich reißen. Auch der Alkohol gehört zu den letzteren und verteilt sich daher bei der Blutspeisung auf das Wasser des Blutes, die Lipoide desselben und die Lipoide des Herzens, in der Ringerschen Lösung hingegen findet die Verteilung zwischen dem Wasser desselben und den Lipoiden des Herzens statt. Es ist klar, daß in diesem Falle die Herzlipoide mehr Alkohol zur Verfügung haben als bei der Blutspeisung, wo

1) H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 109.
2) Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
3) Schmiedeberg, Über die quantitative Bestimmung des Chloroforms im Blute und sein Verhalten gegen dasselbe. Archiv f. Heilkunde. 1867. S. 273.
4) Pohl, Über Aufnahme und Verteilung des Chloroforms im tierischen Organismus. Dieses Archiv. Bd. XXVIII. S. 239.
5) Frantz, Über das Verhalten des Äthers im tierischen Organismus. Inaug Dissert. Würzburg 1895.
6) Archangelsky, Über die Verteilung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus. Dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 347.

die Blutlipoide einen Teil des Alkohols beanspruchen. Es ist ferner klar, daß zu den Herzlipoiden um so weniger Alkohol herantritt, je mehr Blut und damit Lipoide das Blutkochsalzgemisch enthält. Das würde dann die Unterschiede erklären, die wir bei den verschieden konzentrierten Blutflüssigkeiten erhielten. Daß diese Tatsachen durch die Meyer-Overtonsche Theorie erklärt werden, ist somit wahrscheinlich.

In den folgenden Versuchen gingen wir mit den Alkoholkonzentrationen in die Höhe, um festzustellen, bei welcher Konzentration das Herz seine Tätigkeit einstellt.

In Konzentrationen von 3- bis 10proz. Alkohol trat gewöhnlich in der ersten Minute eine starke Schädigung der Herztätigkeit ein. Stillstand trat nur in einem Falle bei 4 Proz. ein und bei Anwendung von 10 Proz. Als Beispiel diene folgender Versuch.

5. Versuch. 16. Juni 1904. Katze 2200 g. Druck 37, Temperatur 38,0°. Druck und Temperatur konstant. Häkchenschreibmethode. In 120 ccm Blutkochsalzmischung 7,5 ccm Alk. abs. Normalperiode: Kontraktionshöhe 8 mm. Frequenz 31. Umschaltung auf Alkoholblut. Während 2 Minuten allmähliche Abnahme der Kontraktionshöhe auf 5,0 mm, nach weiteren 3 Minuten auf 2,5 mm, in der zehnten Minute ganz schwache Kontraktionen. Wieder Normalblut: Kontraktionshöhe nach kurzer Zeit 2,5 mm. Durchfluß hat während der Alkoholperiode stark abgenommen.

Diese Versuchsreihe mit Alkoholkonzentration von 3—10 Proz. ergibt also die Tatsache, daß die eintretende Schädigung nicht viel bedeutender ist, als diejenige, welche man gelegentlich schon bei 2 Proz. beobachten kann.

An diese auffallende Tatsache, daß das Herz selbst unter 6 Proz. Alkohol seine Tätigkeit nicht einzustellen braucht, schließen wir zwei weitere Beobachtungen, die die Erholung des Herzens betreffen, an. Hie und da tritt unter fortdauernder Speisung mit Alkoholblut ungemein rasch Erholung ein, stets aber konnten wir diese Erholung beobachten, wenn wir Normalblut durchleiteten.

So sehen wir z. B. in Versuch 6, daß die Kontraktionshöhe, die unter 2proz. Alkohol von 3,3 auf 1,5 mm gesunken war, während die Frequenz von 24 auf 16 sank, bei der Weiterspeisung mit Alkohol nach $3^1/_2$ Minuten wieder 3,3 mm beträgt. Die Frequenz steigt dabei wieder auf 19. Nach $4^1/_2$ Minuten beträgt die Kontraktionshöhe 3,5 mm, nach 5 Minuten 3,4 mm (Fig. 7, ABC).

In drei weiteren Versuchen fand sich dieselbe Erscheinung, daß die Herzkontraktionen unter fortdauernder Alkoholdurchleitung wieder kräftiger wurden.

Alle unsere Versuche zeigen, daß das Herz sich von der Alkoholwirkung durch die Speisung mit Normalblut bezw. normaler Ringerscher Flüssigkeit stets mehr oder weniger erholt: die Kontraktionen werden allmählich kräftiger und können die Stärke der Normalperiode erreichen. Wir konnten hierbei wiederholt die paradoxe Tatsache verzeichnen, daß diese Erholung um so besser erfolgt, je stärker die Schädigung war. Ein stillstehendes Herz zeigt eine

Fig. 7 A, B, C.

A.

Versuch 7. Herzkatheter. Brodiescher Blumenschreiber. 2% Alkohol. Normalperiode. Kontraktionshöhe 3,3 mm. Frequenz in 10″ = 25.

B.

2 Minuten nach der Alkoholumschaltung: Kontraktionshöhe 1,5 mm. Frequenz in 10″ = 16.

C.

4½ Minuten nach der Alkoholumschaltung: Kontraktionshöhe wieder 3,5 mm. Frequenz in 10″ = 16.

bessere Erholung als ein solches, das schwach weiter schlägt. Ersteres kann dann unter Normalblut resp. normaler Ringerscher Flüssigkeit sogar kräftiger schlagen, als in der Normalperiode. Folgende Kurve mag dies erläutern (Fig. 8 A u. B auf S. 474 u. 475).

In zwei weiteren Versuchen zeigte sich dieselbe Erscheinung.

Es ergibt sich also, daß ein durch Alkohol stillstehendes Herz nach Entfernung des Giftes sich nicht nur erholt, sondern noch kräftiger schlägt, als in der Normalperiode. Die Deutung dieser Tatsache bietet Schwierigkeiten. Man kann daran denken, daß bei dem Herzstillstand chemische Energie aufgespeichert wird und die bei der Entfernung des Alkohols wieder auftretenden Kontraktionen zu besonders kräftigen macht, ähnlich wie die Systole des Herzens nach einer kompensatorischen Pause höher ausfällt. Gegen eine solche Deutung spricht aber die lange Dauer der Kontraktionszunahme, die sich auf Minuten erstreckt. Darnach ist die Möglichkeit nicht abzuweisen, daß es sich etwa um eine erregende Nachwirkung des Alkohols handelt.

Im Anschluß an diese Befunde läßt sich auch die Frage beantworten, ob der Alkohol akut eine tiefer greifende Schädigung am Herzen setzt. Dieselbe ist zu verneinen, es handelt sich um eine Lähmung, die stets reparabel ist. Bei Einleiten von Normalblut keh-

Fig. 8 A.
Umschaltung auf Alkohol.

Hákchenschreibung. Ringersche Flüssigkeit. 2 o/o Alkohol. Normalperiode: Kontraktionshöhe 6,2 mm. Frequenz in 10″ 15. Umschaltung auf Alkohol. Nach 40″ Herzstillstand.

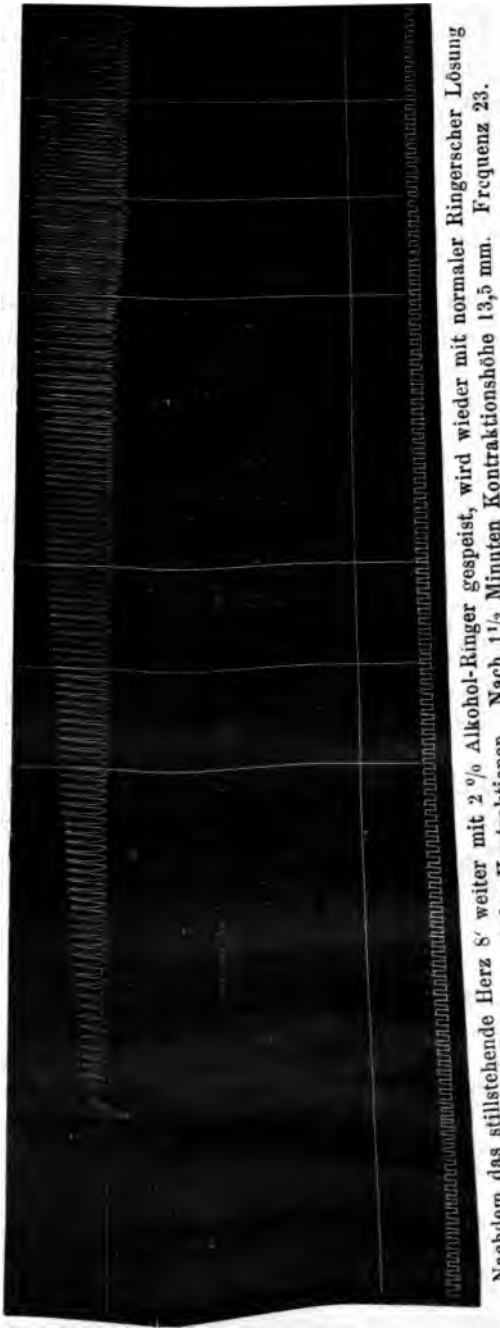
ren die Kontraktionen stets wieder, ähnlich wie dies nach L. Braun[1] auch nach der Kali-Vergiftung des überlebenden Herzens zutrifft.

1) L. Braun, Über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz und die Gefäße von Säugetierherzen. Pflügers Archiv. Bd. CIII. S. 491.

ne Beeinflussung
efäßweite im Ge-
ler Coronargefäße
wie ich [1]) früher
t habe, bei einer
ntration bis zu
z. nicht statt. Es
lt sich also sowohl
er Verbesserung
kleine Dosen wie
der Schädigung
große Dosen um
direkte Wirkung
lkohols auf die
schen Apparate
erzens. Erst grö-
)osen von 5—10
t bewirken eine
he Gefäßverenge-
Bei einer Kon-
tion von 6,25 Proz.
)l sank z. B. die
flußmenge, die in
rmalperiode kon-
20 Tropfen in der
betrug, inner-
Minuten auf 112,
) und 30 Tropfen
nute.

r traten auch der
näher, ob der
)l ähnlich wie
is, Kampher (Se-
nn [2])) oder Kali

Fig. 8 B



Wieder normale Ringersche Lösung.

Nachdem das stillstehende Herz 8′ weiter mit 2 % Alkohol-Ringer gespeist, wird wieder mit normaler Ringerscher Lösung gespeist. Nach ½ Minute wieder Kontraktionen. Nach 1½ Minuten Kontraktionshöhe 13,5 mm. Frequenz 23.

). Loeb, Über die
ssung des Coronar-
fs durch einige Gifte.
rch. Bd. LI. S. 64.

ligmann, Dieses
LV. Bd. S. 333.

(Hering[1]), das Flimmern aufhebe. In einigen hierzu angestellten Versuchen hatten wir nur negative Resultate zu verzeichnen. Auch trat in zwei Versuchen während der Alkoholspeisung Flimmern auf, eine Tatsache, die gewiß gegen eine das Flimmern aufhebende Wirkung des Alkohols spricht.

Einfluß des Alkohols auf das unter isotonischen und isometrischen Bedingungen arbeitende Herz.

Wir stellten verschiedene Versuche an, in denen das Herz einerzeits unter isotonischen, andererseits unter isometrischen Bedingungen arbeitete. Wir konnten sehen, daß das Herz unter mittleren Alkoholdosen (2 Proz.) mit jeder Kontraktion bedeutend geringere Druckwerte erzeugt, andrerseits ein bedeutend geringeres Pulsvolumen auswirft.

Da nun sowohl unter isotonisch als auch unter isometrischen Bedingungen die Kontraktionsgröße abnimmt, so kann man, wie O. Frank[2]) gezeigt hat, in einwandsfreier Weise auf eine Verminderung der Herzarbeit schließen. Diese Veränderung der Herzarbeit ist lediglich eine Folge der verminderten systolischen Kontraktionsenergie.

Unsere Untersuchungen des Herzens unter isotonischen Bedingungen geben uns Anhaltspunkte zur Beurteilung der oft diskutierten Frage, ob das Herz unter der Alkoholwirkung stärker erschlafft als normal. Experimentell haben Hemmeter und N. Martin[3]) am isolierten Hundeherzen beobachtet, daß das Herz unter der Wirkung des Alkohols sich diastolisch weit mehr als normal ausdehnt, systolisch sich aber ungenügend kontrahiert. Auch von klinischer Seite wurde die Herzerschlaffung durch Alkohol behauptet (Smith, Stoll und Hoffmann[4]). Aber schon Moritz[5]) und Bickel[6]) haben gezeigt, daß diese Befunde auf Irrtümern beruhen. Unsere unter iso-

1) Hering, Centralblatt für Physiologie. 1903.

2) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXXII. S. 370. Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitzungsbericht d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München. 1897. II. Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XLI. S. 14. 1901. Die Grundformen des arter. Pulses. Ebenda. Bd. XXXVII. S. 483. 1899.

3) Martin und Hemmeter a. a. O.

4) Smith, Über einige neue Methoden zur Bestimmung der Herzgrenzen. Verhandl. d. 18. Congresses für innere Med. S. 364.

5) Moritz, Über die Bestimmung der Herzgrenzen nach Smith mittels des Phonendoskopes. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 31. S. 1336.

6) Bickel, Über den Einfluß des Alkohols auf die Herzgröße. Münchn. med. Wochenschr. 1903. Nr. 41. S. 1770.

nischen Bedingungen angestellten Versuche lassen eine durch Alkohol erzeugte Vertiefung der Diastole am überlebenden Herzen vollständig vermissen. Vergleicht man nämlich die diastolischen Fußunkte der Normal- und Alkoholperiode mit einander, so bilden sie ine gerade Linie; dieselbe zeigt nach Alkohol keine Knickung, die ja ir die Vertiefung der Diastole charakteristisch wäre. In Übereintimmung hiermit sahen wir, daß bei den unter isometrischen Beingungen stehenden Herzen nach Alkohol in der Diastole die Druckerte nicht tiefer absinken als in der Normalperiode.

Über die quantitative Wirksamkeit des Alkohols, Chloroforms und Äthers auf das isolierte Warmblüterherz.

Es dürfte von Interesse sein, den Alkohol in Bezug auf seine uantitative Wirksamkeit mit Chloroform und Äther zu vergleichen. .m Froschherzen hat Dieballa[1]) diesen Vergleich unter anderen arcoticis mit Alkohol, Äther und Chloroform durchgeführt. Er tellt zwei Tabellen auf, in welchen er angibt, in wie vielfach rößerer molekulärer Konzentration Äther und Alkohol die Wirkung es Chloroforms erreichen, und zwar nimmt er als Kriterium einerseits die Dosis an, die an der Grenze der Wirksamkeit steht, andererseits diejenige, welche gerade stark genug ist, das Herz zum tillstand zu bringen, die minimal letale Dosis.

Ich lasse jetzt kurze Auszüge aus den einschlägigen Versuchsrotokollen für Chloroform und Äther folgen, um die am isolierten Warmblüterherzen gewonnenen Resultate mit den von Dieballa am roschherzen gefundenen zu vergleichen.

Versuch 7 zeigt die Chloroformdosis, die schon eine deutliche chädigung hervorruft, Versuch 8 die minimal letale Dosis.

7. Versuch: Je 100 ccm Blutkochsalzgemisch enthalten 0,014 g hloroform (Verdünnung 1 : 7143). Schon in der ersten Minute der peisung mit Giftblut sinkt die Kontraktionshöhe von 1,5 auf 0,3 mm. ie Frequenz steigt anfangs von 30 auf 33 in je 10″. Nach 11 Minuten ird wieder Normalblut durchgeleitet und geringe Zunahme der Kontraktionshöhe erreicht. Das Herz schlägt noch nach 18 Minuten.

8. Versuch: In je 100 ccm Blut 0,054 g Chloroform (Verdünnung: : 1190). Bei der Umschaltung auf das Giftblut nimmt die Kontraktionsöhe rasch ab. Nach 70 Sekunden Stillstand und Absterben des Herzens nter Flimmern.

Für Äther liegt die gerade schädigende Dosis bei 0,133 Proz.

---

1) Dieballa a. a. O.

9. Versuch: Die Kontraktionen bleiben während der ersten 8 Minuten der Speisung mit Ätherblut vollständig unverändert. In der 9. Minute sinkt die Kontraktionshöhe langsam von 5 auf 4 mm. in der 11. Minute wieder Normalblut. In der 13. Minute sinkt die Kontraktionshöhe rasch von 4 auf 1 mm Pulsus alternans. Frequenz sinkt auf die Hälfte. Es handelt sich offenbar um eine Nachwirkung des Äthers.

In zwei weiteren Versuchen zeigt sich bei derselben Dosis eine in der ersten Minute eintretende Schädigung. Die Kontraktionshöhe sinkt auf die Hälfte. Schon in der zweiten Minute kehrt dieselbe zur Norm zurück. Wir haben es hier wie beim Alkohol um eine unter der Weiterspeisung mit Giftblut auftretende Erholung zu tun.

10. Versuch zeigt die minimal letale Dosis. In je 100 ccm Blutkochsalzgemisch 1,7 g Äther. Die Kontraktionshöhe nimmt bei der Umschaltung auf Giftblut rasch ab. Das Herz steht nach 1 Minute still.

Wir finden also, daß die gerade schädigende Dosis für Chloroform bei 0,014 Proz., für Äther bei 0,133 Proz., für Alkohol bei 0,8 Proz., die minimal letale Dosis für Chloroform bei 0,084 Proz., für Äther bei 1,7 Proz., für Alkohol bei 8,0 Proz. liegt. Die Werte sind in Gewichtsprozenten ausgedrückt. Tunnicliffe und Rosenheim[1], welche gleichfalls am isolierten Säugetierherzen arbeiteten, fanden für Chloroform die gerade schädigende Dosis bei 0,004 Proz., für Äther bei 0,2 Proz., für Alkohol fanden sie, daß 0,2 Proz. noch keine ausgesprochene Schädigung hervorruft. Ihre Werte sind niedriger, zeigen aber ähnliche Giftigkeitsunterschiede, wie die unsrigen. Die niedrigeren Werte sind offenbar darauf zurückzuführen, daß Lockesche Lösung zur Herzspeisung verwandt wurde. Sherington und Sowton[2] fanden für Chloroform bei Speisung mit Ringerscher Lösung die gerade schädigende Dosis bei 0,01 Proz. Bei 0,03 Proz. sahen sie gelegentlich Stillstand eintreten, konstant trat derselbe aber erst bei 0,3 Proz. ein.

Die folgenden Tabellen stellen die von uns gefundenen Dosen mit denen von Dieballa für das Froschherz gefundenen zusammen. Es ist zu erwähnen, daß meine Werte in der ersten Tabelle nicht Dosen angeben, die an der Grenze der Wirksamkeit stehen, sondern eine deutliche, wenn auch geringe Schädigung hervorrufen. Die in Klammern befindlichen Zahlen sind die Werte Dieballas.

1) Tunnicliffe und Rosenheim a. a. O.

2) Sherrington und Sowton, New Series. On de Dosage of the mammalianheart by Chloroform. At the University Press of Liverpool. 1903.

TABELLE I.

Dosen, welche gerade lähmend wirken.

Gehalt in Gramm pro Liter	b) Molekulargewicht	Anzahl der Gramm Moleküle $\frac{a}{b}$ im Liter	Molekularverhältnis
loroform 0,14 (0,079)	119	0,00118 (0,00069)	1
ıer 1,33 (2,35)	74	0,018 (0,0317)	15 (48)
:ohol 8,002 (1,44)	46	0,1739 (0,0313)	148 (48)

TABELLE II.

Minimale Dosen, bei welchen das Herz seine Tätigkeit einstellt.

Gehalt im Gramm pro Liter	b) Molekulargewicht	Anzahl der Gramm Moleküle $\frac{a}{b}$ im Liter	Molekularverhältnis
loroform 0,84 (1,26)	119	0,007 (0,0106)	1
her 17,0 (28,44)	74	0,23 (0,384)	33 (36)
kohol 80,02 (94,08)	46	1,74 (2,045)	248 (192)

Wir sehen also, daß Chloroform in einer 0,084 proz. Lösung inimal letal wirkt. Derselbe Erfolg wird durch Äther erst in fach, durch Alkohol erst in 248 fach größerer molekularer Konntration erzielt. Mit dem Äther verglichen wirkt der Alkohol in 5 fach größerer molekularer Konzentration minimal letal. Man sieht ich, daß die für das Warmblüterherz gefundenen Zahlen mit denen n Froschherzen annähernd übereinstimmen.

Resultate.[1])

I. Der Äthylalkohol kann in einer Konzentration von 0,13 bis 3 Volumenprozent in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch eringe erregende Wirkung hervorrufen.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die erst einige Zeit nach Abndung des Manuskriptes erschienene Arbeit von M. Kochmann über denlben Gegenstand (Archives de Pharmakodynamie et de Therapie XIII H. 5 u. 6) nnte leider nicht mitberücksichtigt werden.

II. Erst in einer Lösung von 1 Proc. übt der Alkohol eine deutlich lähmende Wirkung auf das Herz aus.

III. Stärker schädigend wirken 2—10 proz. Lösungen. Von der primären Schädigung kann auch unter Fortdauer der Alkoholzufuhr Erholung eintreten, gleichsam eine sehr rasche Gewöhnung an das Gift.

IV. Das Herz erholt sich stets nach der Entfernung des Alkohols. Bei der Durchspülung mit Normalblut selbst nach Speisung mit 10 Proz. Alkohol. Die Erholung kann eine vollständige sein.

V. Eine Vergrößerung der Diastole (Herzerschlaffung) findet unter Alkohol nicht statt.

VI. Der Alkohol bringt erst in 248fach stärkerer molekularer Konzentration als das Chloroform und in 7,5fach stärkerer als der Äther das Warmblüterherz zum Stillstand.

XXVI.

Aus dem Universitätslaboratorium für medicinische Chemie und experimentelle Pharmakologie zu Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh. Rat Professor Jaffé).

Über Ätherglykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusionen.[1])

Von

Dr. **Albert Seelig.**

Bei Experimenten, die ich an Hunden ausführte, um den Ort der Zuckerausscheidung in den Nieren festzustellen, fiel es auf, daß die durch den Harn ausgeführte Zuckermenge unverhältnismäßig groß gegenüber der eingeführten war. Als Ursache dieser Erscheinung vermutete ich, da die experimentellen Eingriffe als solche eine so hochgradige Glykosurie nicht erklären konnten, die verwandten Narcotica (Äther-Morphium). — Die nach dieser Richtung unternommenen Versuche stellten sehr schnell die Richtigkeit dieser Vermutung fest, und es blieb nur noch zu entscheiden, ob das Morphium oder der Äther oder die Kombination beider Stoffe die Glykosurie hervorruft. Versuche mit Morphium allein zeigten, daß dieses Gift wohl Glykosurie bewirken kann, jedoch war — wie ich im Gegensatz zu Araki u. a. feststellen konnte — seine Wirkung eine höchst inkonstante.

Ganz anders verhielt sich der Äther, dessen Einatmung stets nach mehr oder minder langer Zeit Glykosurie erzeugte. Die Regelmäßigkeit der Wirkung ist trotz der vielfachen Harnuntersuchungen nach Äthernarkose außer in einer kurzen Bemerkung von Ruschhaupt[2]) — er bezieht sich auf 2 an Kaninchen ausgeführten Experimenten — die ich erst nach Feststellung der Ätherglykosurie aufge-

1) Vergl. Centralblatt für innere Medicin. 1902. Nr. 6 und Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17. Sitzungsber. des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg.

2) Ruschhaupt, Dieses Archiv. Bd. XLIV.

funden habe — nirgends erwähnt. Die gebräuchlichsten Lehrbücher sprechen nur von einer zuweilen auftretenden Glykosurie nach Ätherinhalation, und in gleichem Sinne berichten auch eine Reihe von Spezialuntersuchungen.

Die Wirkung beim Menschen scheint ganz besonders inkonstant zu sein. Nur Reynoso[1]) behauptet, stets Zucker nach Äthernarkose gefunden zu haben, während andere Autoren nur über negative Resultate berichten konnten. Speziell darauf gerichtete Untersuchungen, wie sie in den Sammelberichten von Gurlt mitgeteilt sind, ergeben nur relativ selten positive Beobachtungen. Ich selbst habe an Menschen nach langdauernden Äthernarkosen niemals Glykosurie feststellen können.

Die Experimente sind an Hunden und Kaninchen ausgeführt, erstere sind brauchbarer, da sie langdauernde Narkosen besser vertragen. Kaninchen gehen zuweilen, besonders bei einem länger währenden Versuche, plötzlich unter Atmungsstillstand zugrunde. — Die Narkose wurde bei dem fest aufgebunden Tiere so ausgeführt, daß auf ein über den Kopf des Tieres gelegtes Tuch langsam Äther aufgegossen wurde; der Luftzutritt war niemals gänzlich abgeschlossen. Der Urin wurde entweder direkt aus den Ureteren vermittelst eingelegter Sonden, oder durch einen in die Blase eingeführten Katheter aufgefangen. Die Narkose verlief so, daß nach einem kurzen heftigen Excitationsstadium ein ruhiger Schlaf eintrat, der durch weitere Zufuhr von Äther möglichst tief gehalten wurde. Die Atmung war im allgemeinen ruhig, eine hochgradige Dyspnoe war nie zu beobachten. Die Urinsekretion war meist spärlich und nahm bei länger dauernden Versuchen so ab, daß zuweilen im Verlaufe von Stunden nur einige Tropfen abgesondert wurden.

Die Narkose wurde je nach Absicht des Experiments verschieden lange unterhalten, die längste betrug 7 Stunden.

Eine Zuckerausscheidung trat ausnahmslos auf. Ihr Erscheinen war zeitlich sehr verschieden; bei einem Versuche war bereits nach 10 Minuten eine deutliche Glykosurie zu beobachten, bei einem anderen trat sie erst nach 2 Stunden auf, jedoch sind dies Grenzfälle; im Durchschnitt darf man bei Hunden ca. eine Stunde nach Beginn des Versuchs auf den Eintritt der Glykosurie rechnen, falls die Narkose dauernd tief gehalten wird.

Die Glykosurie ist eine sehr ausgesprochene. Der Prozentgehalt kann bei geringer Diurese bis 10 Proz. steigen; bei reichlicher Harn-

1) Reynoso, Compt. rend. 1851. XXXIII. S. 416 u. 606.

sscheidung sind im Durchschnitt 3—4 Proz. Die Glykosurie besteht ihrend des ganzen Versuchs und scheint mit der Dauer des Exriments zu steigen. — Der Nachweis des Zuckers geschah durch e Trommersche Probe, Vergärung und durch die Phenylhydrazinobe. Der Prozentgehalt wurde polarimetrisch oder durch das ohnsteinsche Saccharimeter bestimmt.

Ich verfüge über 17 Fälle von reinen Äthernarkosen und 3 Äther-rphiumnarkosen bei Hunden, bei Kaninchen über 4 Äthernarkosen. le gaben, wie gesagt, ein positives Resultat.

Ich gebe hier einige Experimente ausführlich:

Versuch den 9. Juli 1902. Hündin von 6½ Kilo Gewicht.

Im Blasenurin, der vor Beginn des Versuchs durch Katheter entrt wird, kein Zucker und Eiweiß.

Beginn der Narkose 12 Uhr. ½1 Uhr sind Sonden in beiden eteren eingelegt.

1 Uhr: Rechts 2 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker. Links geht der in verloren.

In der Zeit von 1—3 Uhr: Rechts 2,0 ccm mit 11 Proz. Zucker und uren Eiweiß. Links 3,5 ccm Urin mit 11 Proz. Zucker und Spuren weiß.

3—5 Uhr: Rechts ½ ccm Urin mit Spuren Eiweiß. Links 1 ccm in mit 12 Proz. Zucker und Spuren Eiweiß.

5—7 Uhr: Rechts 0,4 ccm Urin. Links 0,3 ccm Urin.

Die beiden letzten Portionen wurden auf das zwanzigfache vernnt und ergaben eine sehr ausgesprochene Trommersche Probe.

16. November. Großer Hund (10 Kilo). Katheter in der Blase.

Beginn der Narkose 10¾ Uhr.

Um 11 ½ Uhr sind 10,0 ccm Urin mit 3 Proz. Zucker entleert.

Um 11 ½—12 ½ Uhr 20,0 ccm entleert mit 8 Proz. Zucker.

Um die Diurese zu steigern, wurden bei 2 Tieren während des rsuchs intravenös 1½ Proz. NaCl-Lösung infundiert. Der Effekt ar ein sehr guter, jedoch wurde von weiteren derartigen Versuchen gesehen, da durch die Kochsalzinfusion selbst, wie bereits von deren Autoren gefunden und wir selbst bestätigen konnten, eine ykosurie bewirkt wird. Was nun die Dauer der Zuckerausscheing anbetrifft, so schwindet sie sehr rasch nach Aufhören der rkose. Nach einigen Stunden war der Zucker nicht mehr nachisbar, nur ein Hund, dem während der Narkose Kochsalz injiziert ar, schied noch am nächsten Morgen, i. e. nach ca. 16 Stunden in mit 0,4 Proz. Zucker aus.

Die bisher mitgeteilten Resultate beziehen sich auf Hunde, die uernd mit Fleisch gefüttert waren; es mußte von Interesse sein, e Wirkung der Äthernarkose an Tieren, die nur mit Kohlehydraten ährt waren, zu studieren.

Die bisher von mir nach dieser Richtung angestellten Versuche ergaben — keine resp. minimale Glykosurie, trotzdem die Narkose entsprechend lange ausgedehnt war und die verwandten Hunde vorher bei reiner Fleischnahrung auf Äther reagiert hatten. Weitere Experimente sind im Gange, und ich behalte mir vor, über diese später ausführlich zu berichten. Diese Befunde sind um so interessanter, als Straub[1]) die gleichen Verhältnisse bei Kohlenoxydvergiftungen beobachtet hat.

Ist nun die beobachtete Glykosurie tatsächlich eine Folge der Ätherinhalation, oder handelt es sich nur um eine durch verschiedene Nebenumstände bedingte Zuckerausscheidung, gleich oder ähnlich derjenigen, die Müller[2]) für die Erklärung der durch Ruschhaupt festgestellten Acetonglykosurie anführt? Da wäre zuerst an die Wirkung der Fesselung zu denken, die ja, wie Versuche von Boehm und Hoffmann an Katzen festgestellt haben, Glykosurie erzeugen kann.

Obgleich derartige Befunde an Hunden nicht erhoben und somit diese Atiologie der Zuckerausscheidung a priori sehr unwahrscheinlich schien, wollte ich dennoch durch das Experiment einen sicheren Aufschluß erlangen. Zu diesem Zwecke fesselte ich einen Hund genau ebenso wie bei der Äthernarkose für ca. 2½ Stunden; der durch den Katheter entleerte Urin enthielt keine Spur von Zucker. Nun wird die Äthernarkose eingeleitet, bereits nach ½ Stunde finden sich Spuren von Zucker; im Verlaufe von 2 Stunden werden alsdann 5 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker entleert. Durch diesen Versuch dürfte wohl der Einwand der Fesselungsglykosurie beseitigt sein.

Wenden wir uns nun zu den Einwänden, die Müller gegenüber der Deutung der Acetonglykosurie von Ruschhaupt macht, so kämen hier als Ursachen der Glykosurie hauptsächlich in Betracht: die Dyspnoe und die durch das Experiment bewirkte Abkühlung. Die Dyspnoe scheidet für unsere Versuche gänzlich aus, da sie im allgemeinen so gering war, daß sie zweifellos unwirksam gewesen ist. — Auch die Abkühlung, die ja stets bei der Narkose stattfindet, dürfte hier auch nicht ausschlaggebend sein, da sie sich nur in engen Grenzen bewegt. Ich verfüge hier über einige experimentelle Erfahrungen. Bei Kaninchen sinkt die Temperatur bei 1 bis 1½ stündiger Äthernarkose um ca. 3°; aber fast einen gleichen Temperaturabfall erhält man, wenn man ein Tier für die gleiche

1) Straub, Dieses Archiv. Bd. XXXIX.
2) Müller, Dieses Archiv. Bd. XLVI.

it einfach aufbindet, ohne daß jedoch dabei eine Glykosurie auftt. Ich gebe 2 Beispiele:

18. November 1903. Großes Kaninchen. Temp. im Rect. 39,6 °.
11 Uhr 50 Min. Beginn der Äthernarkose.
12 Uhr 40 Min. deutliche Glykosurie.
1 Uhr 10 Min. deutliche Glykosurie.
Temperatur im Rect. 36,5 °.
27. November. Ein großes Kaninchen wird ebenso aufgebunden
e bei Äthernarkose und bleibt 1 1/2 Stunden in dieser Lage.
Temperatur am Anfang des Versuchs 39,6 °, am Ende 36,4 °.
Im Urin keine Spur von Zucker.

Ebenso liegen die Verhältnisse auch beim Hunde. Die Temratur sinkt hier in der Narkose auch um ca. 3°. Daß auch beim ınde nicht das Sinken der Temperatur die Ursache der Glykorie ist, erhellt aus später mitzuteilenden Versuchen mit Äthernerstoff; denn hier bleibt die Glykosurie, trotzdem die Temperatur ihrend des Experimentes um ca. 3° gesunken war, aus.

Geht aus den vorherigen Auseinandersetzungen mit Sicherheit rvor, daß die Glykosurie abhängig ist von der Äthernarkose, so lt es jetzt zu entscheiden, welcher Art die beobachtete Zuckerısscheidung ist. Dazu ist es notwendig, sich über den Zuckergehalt s Blutes und die Glykogenmenge in der Leber bei resp. nach r Äthernarkose zu orientieren.

Die Blutzuckerbestimmung habe ich an 2 Hunden gemacht, inm ich zuerst das Blut ohne Narkose entnahm und ca. 9 oder Tage später nach Ätherinhalation.

Die Bestimmungen geschahen nach der Methode von Seeger.

1. Dezember 1902. Große Hündin wird aufgebunden und aus r Cruratis 30,0 ccm Blut entnommen. Blutzuckergehalt 0,1 %.
18. Dezember. Dieselben Hündin.
11 Uhr Äthernarkose eingeleitet.
12 Uhr reduziert der Urin bereits stark (6 Proz.)
12 Uhr 10 Min. Blutentnahme.
Blutzuckergehalt 0,22 Proz.
10. Dezember. Kleiner Hund aufgebunden. Es werden von der :t. crural. 20,0 Blut entnommen, der Gehalt an Zucker = 0,1 Proz.
19. Dezember. Derselbe Hund.
11 1/2 Uhr wird Äthernarkose eingeleitet.
12 1/2 Uhr findet sich eine leichte Reduktion im Urin.
12 1/2 Uhr Blutentnahme.
Blutzucker 0,155 Proz.
Der Versuch wird fortgesetzt.
1 Uhr 6 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker.

Die bei der Äthernarkose gefundenen Erhöhungen des Blutzuckergehaltes sind nicht bedeutende und liegen bei dem einen Versuch (0,15 Proz.) nach den Untersuchungen einiger Autoren noch in den Grenzen der normalen, jedoch darf man wohl in Anbetracht der gleichen Ernährungsverhältnisse die beobachteten Differenzen mit Recht als Erhöhungen des Blutzuckergehaltes auffassen.

Diese Befunde erhöhten Blutzuckergehaltes sprechen dagegen, daß es sich etwa um eine Glykosurie, die auf einer durch die Äthernarkose erzeugten pathologischen Durchlässigkeit der Nieren beruht, handelt, denn in diesem Falle müßte der Blutzucker entweder vermindert oder mindestens normal sein. An diese Möglichkeit mußte gedacht werden, da der Äther tatsächlich, wie aus vielfachen Untersuchungen hervorgeht — auch wir fanden in den meisten Fällen Albuminurie — die Nieren stark schädigen kann.

Die zweite Frage gilt dem Verhalten des Leberglykogens.

Es war a priori wahrscheinlich, daß bei der Ätherinhalation entsprechend anderen Glykosurie erzeugenden Giften eine Verminderung des Leberglykogens eintritt. Die nach dieser Richtung unternommene Untersuchung ergab die Richtigkeit der Voraussetzung:

1. August 1902. Hund, 6½ Kilo.

11 Uhr narkotisiert und bis 1 Uhr 30 Min. unter Äther gehalten; während dieser Zeit sind 12 ccm Urin mit 5 Proz. Zucker entleert. Alsdann wurde die Leber zwecks Glykogenbestimmung nach Brücke-Külz entfernt; sie wiegt 260 g und enthält 0,9540 g Glykogen, d. i. 0,37 Proz. Diese Zahl ist so niedrig, daß man sie wohl — trotzdem bekanntlich der Glykogengehalt außerordentlichen Schwankungen unterliegen kann, — als pathologische Verminderung auffassen kann.

Die mitgeteilten Befunde der Hyperglykämie und Verminderung des Leberglykogens stimmen mit denjenigen bei den bekannten Vergiftungsglykosurien (Morphin etc.), als deren Ursache nach den bekannten Versuchen von Araki[1]) O-Mangel angenommen wird, überein. Unter Annahme dieser Arakischen Erklärung, gegen die der Verlauf der damals von mir angestellten Versuche keine Bedenken aufkommen ließ, ging meine Überlegung dahin, daß es, falls die Zuckerausscheidung wirklich eine Folge des O-Mangels wäre, gelingen müßte, die Glykosurie zu verhindern, wenn den Tieren während des Experiments stets genügend O zur Verfügung stände. — Von diesem Gesichtspunkte aus unternahm ich die hier mitzuteilenden Experimente.

Die O-Zufuhr während des Versuchs geschah entsprechend den

---

1) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV, XVI, XVII.

Vorschriften Gärtners[1]) durch intravenöse Infusion. Wir konnten im allgemeinen ganz nach seinen Angaben verfahren, jedoch erforderte die Sauerstoffzufuhr während der Äthernarkose eine größere Vorsicht als bei den durch Morphium betäubten Tieren, wie sie Gärtner verwandte, denn es trat zuweilen plötzlich Exitus ein, ohne daß vorher das von Gärtner angegebene, weithin hörbare Aufsteigen von Gasblasen im Herzen die drohende Gefahr anzeigte. Häufig beobachteten wir ein lautes systolisches Blasen am rechten Herzen, das wir als eine Tricuspidalinsufficienz deuteten. Dieselbe Beobachtung hat Stürtz[2]) gemacht und in demselben Sinne aufgefaßt.

Für die Sauerstoffätherversuche eignen sich Hunde am besten. Kaninchen gehen bei derartigen Versuchen zu leicht zugrunde. Meine Resultate sind ausnahmslos an Hunden gewonnen. — Der Verlauf des Versuchs stimmte im ganzen mit demjenigen bei einfacher Äthernarkose überein. Die Atmung war im allgemeinen gleichmäßig und ruhig, nur falls der Sauerstoff zu schnell eingeleitet wurde, trat eine lebhafte Beschleunigung ein. Im allgemeinen hatte ich den Eindruck, daß die Tiere bei gleichzeitiger O-Infusion die Narkose besser vertrugen, trotzdem eine größere Menge Äthers zur Erzeugung eines tiefen Schlafes notwendig war.

Die Versuchsanordnung war folgende: Ein hohes graduiertes Glasgefäß, durch einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen geschlossen, der mit einem langen bis zum Boden reichenden und einem kurzen Glasrohr armiert war, wurde mit frisch bereitetem Sauerstoff gefüllt; durch das lange Glasrohr wurde aus einem ca. $^1/_2$ m höher stehenden Gefäße Wasser geleitet, das den Sauerstoff durch das kurze Rohr herausdrängt; dieser gelangt durch einen Gummischlauch in eine mit Wasser gefüllte Waschflasche und aus dieser durch einen Präcisionshahn in eine in die Vena cruralis eingebundene Canüle. Durch den eingeschalteten Hahn konnte die Zufuhr beliebig reguliert und ein gleichmäßiger Zustrom erreicht werden. Das Tier war aufgebunden. Die Vene wurde ohne Narkose freigelegt. Die O-Zufuhr geschah entweder bereits kurze Zeit vor Beginn der Narkose oder gleichzeitig mit ihr. Die Narkose wurde ebenso wie in den früheren Versuchen vorgenommen. Der Urin wurde durch einen Katheter dauernd entleert und in kurzen Zwischenräumen geprüft. Die Experimente machten im allgemeinen keine Schwierigkeiten, nur trat zuweilen eine Undurchgängigkeit der Kanüle durch geron-

1) Gärtner, Wiener klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 27 u. 28.

2) Stürtz, Über intravenöse Sauerstoffinfusionen. Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therapie. Bd. VII. Heft 2 u. 3.

nenes Blut ein, die eine Herausnahme und Wiedereinführung verlangte.

Ich gebe einige ausführliche Protokolle. Die ersten Versuche gelten der Frage, ob durch gleichzeitige O-Ätherzufuhr eine Glykosurie verhindert werden kann, die zweiten, ob eine bestehende Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Zuführung aufgehoben werden kann.

29. Oktober 1902. Mittlerer Hund.

12 Uhr gleichzeitig Äther- und O-Infusion. Katheter in der Blase.

1 Uhr 45 Min. Urin enthält keinen Zucker.

2 Uhr 15 Min. Urin enthält keinen Zucker.

2 Uhr 45 Min. Urin enthält keinen Zucker.

3 Uhr. Urin enthält keinen Zucker.

Es sind ca. 900 ccm O verbraucht.

Derselbe Hund wird am 4. November mit Äther narkotisiert und hat bereits nach 1¼ Stunde deutliche Glykosurie.

15. November. Großer männlicher Hund. 12 Kilo.

11 Uhr. Beginn der O-Infusion. 11 Uhr 15 Min. ist der Hund narkotisiert.

11 Uhr 30 Min. Beide Ureteren katheterisiert.

12 Uhr 30 Min. Rechter Ureter hat 3 ccm entleert. Kein Zucker. Linker Ureter hat 3 ccm (mit Blut) entleert. Kein Zucker.

1 Uhr 30 Min. Rechter Ureter hat 3 ccm ohne Zucker entleert.

2 Uhr 45 Min. Linker Ureter hat 4 ccm ohne Zucker entleert. Rechter Ureter hat 2,5 ccm ohne Zucker entleert.

Es sind 1600 ccm O infundiert.

Das Tier hatte während des ganzen Versuchs keine bemerkenswerte Dyspnoe.

28. November 1902. Großer Hund, 13 Kilo.

11 Uhr. Beginn der Infusion; 11 Uhr 10 Min. Äthernarkose.

Der Versuch wird bis 2 Uhr fortgesetzt. Der aus den Ureteren aufgefangene Urin ist ohne Zucker.

Um 2 Uhr wird die O-Zufuhr unterbrochen, während die Äthernarkose noch bis 4 Uhr fortgesetzt wird. Der um diese Zeit untersuchte Urin (3 ccm) gibt ebenfalls keine Zuckerprobe. Es sind 1700 ccm O verbraucht.

Wir verfügen noch über 4 gleichartige Versuche, die ganz ebenso verliefen. Berechnet man den O-Verbrauch pro Kilo und Stunde, so ergibt sich ca. 20—50 ccm; Versuch 1 ist leider nicht zu verwerten, da das Gewicht des Hundes fehlt, jedoch ist hier sicher kein höherer Wert anzunehmen, da in der Stunde 300 ccm verbraucht sind und die Berechnung „mittlerer Hund“ auf ein Tier von mindestens 6 Kilo deuten dürfte.

Wie aus den mitgeteilten Versuchen zu ersehen ist, gelingt es regelmäßig bei richtiger O-Zufuhr die Glykosurie zu verhindern. Daß eine zu reichliche O-Zufuhr den Erfolg in Frage stellen kann, ergeben die beiden folgenden Experimente:

15. Februar 1904. Kleiner Hund, 5 Kilo. Temperatur 38°.
Es wurden 50 ccm O eingeleitet, dann erst Äthernarkose, 12 Uhr.
er Versuch dauert 1 Stunde. Zeitweise treten leichte Zuckungen auf.
Uhr reichlich Zucker. O-Verbrauch 600 ccm. Temperatur 35°.
17. März 1904. Derselbe Hund wie 15. November 1904.
Vor Beginn der Ätherisierung werden 20 ccm O infundiert.
11 Uhr 30 Min. tiefe Narkose.
12 Uhr 30 Min. stellen sich Krämpfe ein (O pistotonus).
gelingt, nur einige Tropfen Urin aus der Blase zu entleeren,
Zucker enthalten.
1 Uhr stirbt der Hund plötzlich. In der Blase kein Urin. O-Verauch 900 ccm.

Daß hier tatsächlich zu viel O zugeführt ist, beweisen die sonst emals beobachteten Krämpfe resp. der Opistotonus. Eine Berechng der O-Zufuhr pro Kilo und Stunde ergibt im ersten Versuche . 130 ccm und im zweiten sogar 200 ccm, während in den ohne ykosurie verlaufenden Experimenten höchstens 50 ccm infundiert rden.[1])

Während, wie gezeigt, eine gleichzeitige Anwendung von O d Äther die Glykosurie zu verhindern vermag, kann bereits behende Zuckerausscheidung durch nachträgliche O-Zufuhr nicht terdrückt werden. Wir haben in dieser Richtung verschiedene perimente angestellt und sind stets zu negativen Resultaten gemmen. Ich gebe ein Beispiel:

2. November 1903. Grosser Hund, 9 Kilo. Wird 10 Uhr 30 Min. rkotisiert.
11 Uhr 30 Min. deutliche Reduktion. Jetzt O-Einleitung.
11 Uhr 30 Min. bis 12 Uhr 20 ccm Urin mit 3,4 Proz.
12 Uhr bis 12 Uhr 30 Min. 15 ccm Urin mit 8 Proz.
12 Uhr 30 Min. bis 1 Uhr 30 Min. 12 ccm Urin mit 8 Proz.
Der Hund hatte vor dem Versuche reichlich Flüssigkeit zu sich ommen.

Überblicken wir die hier mitgeteilten Resultate der kombinierten rsuche mit Äther und Sauerstoff, so dürfte wohl der Schluß, daß

---

1) Als ganz exceptionell verlaufender Versuch sei hier noch folgender miteilt:

28. Januar 1904. Kleiner Hund. 4 Kilo.
11 Uhr Äthersauerstoff. Temperatur 37,7°.
11 Uhr 10 Min. bereits reichlich Zucker.
Die Infusion wird fortgesetzt, nach 1½ Stunde plötzlicher Tod. Der Urin hielt dauernd Zucker. O-Verbrauch = 600 ccm. Temperatur 35°.
Eine Glykosurie, die auch nur annähernd ebenso schnell auftrat, habe ich mals mehr beobachtet. Daß O-Infusion hier nicht wirksam war, darf wohl im wunder nehmen.

die Ätherglykosurie durch gleichzeitige O-Infusion aufgehalten werden kann, zu Recht bestehen.

Daß es sich dabei nicht etwa um Zufälligkeiten handelt, die dadurch bedingt sind, daß die verwandten Hunde überhaupt nicht resp. nicht in der für den Versuch aufgewandten Zeit mit Glykosurie auf die Ätherinhalation reagierten, glauben wir mit Bestimmtheit dadurch ausgeschlossen zu haben, daß 1) die verwandten Tiere entweder vor oder mehrere Tage nach Ausführung der Ätheraufstoffversuche auf ihre Reaktionsfähigkeit gegen Äther geprüft wurden; stets waren die Resultate positiv. 2) Die Dauer der Experimente stets größer war als der längste Zeitraum (2¼ Stunden), der von Beginn der Äthernarkose bis zum Auftreten der Glykosurie von mir je beobachtet wurde. 3) Der Effekt der O-Infusion noch 2 Stunden fortdauerte, nachdem die O-Zufuhr unterbrochen war, während die Äthernarkose fortgesetzt wurde.

Wie wirkt nun die Sauerstoffzufuhr? Die Frage ist nach den bisherigen Versuchen nicht mit Sicherheit zu beantworten. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten: Der Zucker kann durch O zerstört werden, diese Annahme ist wohl von der Hand zu weisen, denn sonst müßte eine bestehende Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Einleitung beschränkt bezw. aufgehoben werden können, beides jedoch ist, wie aus früher mitgeteilten Experimenten hervorgeht, nicht der Fall. Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß Äther eine Änderung im Glykogenstoffwechsel bedingt und O diese Änderung hintanhält. Es wäre dann zu erwarten, daß im Gegensatz zu den einfachen Ätherglykosurien der Glykogengehalt der Leber nicht vermindert ist. Ein diesbezügliches Experiment ergab, daß der Glykogengehalt der Leber bei Äthersauerstoffzufuhr tatsächlich dreimal so hoch war, als bei einem unter sonst gleichen Bedingungen gehaltenen Hunde nach einfacher Äthernarkose.

Ich gebe den Versuch:

29. Juli 1904. Einem Hunde von 6 Kilo werden 40 ccm O infundiert, dann Einleitung der Narkose 11 Uhr; der Versuch dauert bis 1½ Uhr. Im Urin ist während der ganzen Zeit kein Zucker nachweisbar. O-Verbrauch = 590 ccm.

Temperatur bei Beginn des Versuchs 38,5°, am Ende 35,4°.

Gewicht der Leber 240,0. Glykogengehalt 2,4151.

Der Glykogengehalt ist hier nicht hoch, jedoch dürfte er, da er fast dreimal so groß ist als der unter sonst gleichen Bedingungen gewonnene Wert bei einfacher Äthernarkose bemerkenswert sein.

Weitere bindende Schlüsse möchte ich jedoch aus den mitgeteilten Glykogenbestimmungen nicht ziehen, da nur große Versuchs-

reihen, die übereinstimmende Befunde ergeben, hier entscheidend sein können. Vielleicht bringen Versuche, die z. Z. im Gange sind, eindeutige Resultate. Unter diesen Verhältnissen ist jeder Erklärungsversuch der O-Wirkung aussichtslos, erst eine klare Einsicht in das Wesen der Ätherglykosurie kann eine Grundlage geben, auf der weitergebaut werden darf.

Schien der Verlauf der bisher mitgeteilten Experimente die Arakische Theorie des O-Mangels zu stützen, so galt es nun festzustellen, ob auch andere charakteristischen Merkmale der durch O-Mangel bedingten Glykosurieen bei der Ätherglykosurie konstatiert werden können. Als charakteristisches Phänomen kommt hier besonders die von Araki festgestellte Milchsäureausscheidung in Betracht. Meine darauf gerichteten Untersuchungen ergaben völlig negative Resultate, wie aus folgenden Experimenten hervorgeht:

8. November 1902. Großer Hund wird von 11 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min. in Äthernarkose gehalten. Er scheidet in dieser Zeit ca. 20 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker aus. Dieser Urin mit dem bis zum nächsten Morgen entleerten zusammen = 90 ccm wird gesammelt und auf Milchsäure nach der von Araki geübten Methode untersucht. Das Resultat ist negativ.

18. Dezember. Große Hündin, wird von 11 Uhr bis 2 Uhr 30 Min. in Narkose gehalten und entleert während dieser Zeit 12 ccm Urin mit 6 Proz. Nachmittags 6 Uhr durch Katheterismus 70 ccm Urin entleert, die zuckerfrei sind. Die ganze Menge wird auf Milchsäure untersucht. Das Resultat ist wiederum negativ.

Um eine größere Menge Urin zur Verfügung zu haben, wurde einem ätherisierten Tiere 300 ccm 1½ proc. NaCl-Lösung intravenös gegeben.

12. November. Großer Hund.

10 Uhr 45 Min. Narkose und intravenöse Injektion von 1½ proz. NaCl-Lösung in die Beinvene.

Von 10 Uhr 45 Min. bis 2 Uhr werden 78 ccm Urin mit 4 Proz. Zucker entleert. Hierzu werden noch die bis zum nächsten Morgen entleerten 200 ccm mit 0,4 Proz. gefügt und die ganze Menge auf Milchsäure verarbeitet.

Das Resultat war ebenfalls negativ.

Diese auffallende Differenz der Befunde bestimmte mich hauptsächlich dazu, bei Tieren stärkeren Sauerstoffmangel ohne gleichzeitige Kohlensäureüberladung zu erzeugen, um den Einfluß gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr auf die event. auftretende Glykosurie zu beobachten. Die meisten in diesem Sinne wirksamen Gifte konnte ich, soweit ich sie geprüft habe, wegen ihrer inkonstanten resp.

nicht sicher berechenbaren glykosurieerzeugenden Wirkung nicht verwenden, nur die CO-Vergiftung schien mir aussichtsreich. Da die Einführung von CO durch Inhalation und gleichzeitige intravenöse O-Infusion einerseits wegen der rasch erscheinenden Glykosurie, andererseits wegen der event. auftretenden Krämpfe, die eine gleichmäßige O-Zufuhr sehr erschwert bezw. verhindert hätten, nicht angängig erschien, versuchte ich eine intravenöse CO-Einleitung, indem ich voraussetzen zu dürfen glaubte, daß auch auf diesem Wege eine Glykosurie zustande kommen würde. —

Über intravenöse CO-Infusionen ist, soweit ich sehe, in der Literatur nur sehr wenig berichtet.

Nysten[1]) (cit. bei Cl. Bernard) und Cl. Bernard[2]) haben CO eingeführt. Ersterer Autor hat nicht auf Glykosurie geachtet, während Cl. Bernard, der 10—12 ccm in das rechte Herz und 4—5 in die Aorta injizierte Glykosurie beobachtet hat.

Meine Versuche sind ebenso wie diejenigen mit O-Infusion vorgenommen. Zu meiner Überraschung fand ich niemals Glykosurie. Die Tiere waren stets mit Fleisch gefüttert.

Ich teile die Versuche in extenso mit:

17. Februar. Kleiner Hund. 11 Uhr 40 Min. wird CO in die Beinvene infundiert; Katheter in der Blase. Der Hund wird leicht dyspnoisch.

12 Uhr 5 M. Im Urin kein Zucker.

12 Uhr 30 Min. Im Urin kein Zucker.

1 Uhr reagiert das Herz.

1 Uhr 15 Min. plötzlich Atmungsstillstand und Tod.

In der Blase 4 ccm Urin ohne Zucker. CO-Verbrauch = 450 ccm. Das Blut hellrot, zeigt die für CO charakteristischen Absorptionsstreifen, auch nach Reduktion mit Schwefelammonium.

4. August. Hund, 6 Kilo.

11 Uhr Infusion von CO. Der Versuch dauert bis 1 Uhr 15 Min.; da tritt plötzlich Atmungsstillstand und Tod ein. Im Urin ist kein Zucker nachweisbar. Blutbefund wie oben. CO-Verbrauch 430 ccm.

15. September 1903. Hund, 6 Kilo.

11 Uhr 30 Min. Beginn des Versuchs.

12 Uhr 15 Min. Urin zuckerfrei; jetzt verstopft sich die Kanüle, und muß entfernt werden. Der Versuch wird dadurch bis 12 Uhr 35 Min. unterbrochen.

1 Uhr hört das Tier auf zu atmen, jedoch gelingt es, durch künstliche Atmung, die Respiration wieder in Gang zu bringen.

1 Uhr 15 Min. plötzlicher Tod. CO-Verbrauch ca. 600 ccm. Im Urin kein Zucker. Blut wie oben.

1) Nysten, Recherches de physiologie et de chemie pathol. 1811.

2) Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. 1858.

Übersehen wir den Verlauf der Versuche, so fällt es auf, daß die CO-Infusion nicht in gleichem Sinne wirkt, wie die Inhalation von Kohlenoxyd; ähnliche Beobachtungen haben übrigens Marcacci[1]) und Mischka[2]) für subkutane und intraperitoneale Injektionen von CO gemacht. Bei meinen Experimenten war die Dyspnoe relativ gering, Krämpfe kamen, falls überhaupt, erst kurz ante exitum und zwar meist in sehr milder Form zur Beobachtung. Am auffallendsten war das Ausbleiben der Glykosurie, da ja der für dieses Phänomen als Ursache supponierte O-Mangel zweifellos in ebenso hohem Grade, wie bei der CO-Inhalation vorhanden ist. Eine Erklärung für dieses abweichende Verhalten kann ich nicht geben; entweder bedingt O-Mangel nicht in jedem Falle eine Glykosurie, was mir um so wahrscheinlicher, als auch andere Beobachtungen, wie z. B. das Ausbleiben der Glykosurie bei Äthernarkose nach Kohlehydratfütterung hierfür sprechen, oder die CO-Infusion erzeugt vorläufig noch nicht übersehbare Verhältnisse, die hemmend auf den Zuckerstoffwechsel wirken. Weitere Versuche nach dieser Richtung habe ich nicht angestellt. — Der Verlauf der mitgeteilten CO-Infusionen ließ natürlich eine Kombination mit Sauerstoffinfusionen wertlos erscheinen.

Nachdem ich den hemmenden Einfluß der O-Infusion auf die Ätherglykosurie festgestellt hatte, lag es nahe, auch andere Glykosurien unter den gleichen Bedingungen zu prüfen. Dabei stellte es sich heraus, daß, soweit ich aus der betr. Literatur bezw. aus eigenen Versuchen schließen konnte, nur zwei Vergiftungsglykosurien so unbedingt und konstant auftraten, daß sie für mich verwendbar waren, nämlich diejenigen nach Einführung von Phloridzin und Suprarenin bezw. Adrenalin.

Von der ersten war a priori vorauszusetzen, daß die O-Infusion ohne Einfluß sein würde, was auch die bez. Experimente bestätigten. Die Zuckerausscheidung trat ebenso intensiv und ebenso schnell auf wie ohne O-Zufuhr.

In demselben Sinne verliefen die Versuche mit Adrenalin bezw. Suprarenin. Selbst eine schon 1/4 Stunde vor Injektion von Suprarenin begonnene und dauernd fortgesetzte Infusion von O hatte keinerlei Einfluß auf die Zuckerausscheidung.

1) Marcacci, Il mecanismo della morte nell avelenamenta per ossido di carbonico. Centralbl. f. Physiol. 1893. S. 11.

2) Mischka, Über Vergiftung mit CO. Prager med. Wochenschr. 1880 Schmidts Jahrb. 1892. S. 236, 237.

Die nie versagende Glykosurie nach Pankreasexstirpation habe ich bisher in diesem Sinne nicht bearbeitet, jedoch dürften derartige Versuche vielleicht von Interesse sein.

Die Resultate meiner Experimente sind folgende:

1. Ätherinhalation erzeugt bei Hunden, die mit Fleisch gefüttert werden, stets eine mehr oder minder hochgradige Glykosurie.

2. Die Glykosurie ist während der Narkose stets nachweisbar. überdauert sie aber nur kurze Zeit.

3. Dauernde Kohlehydratfütterung verhindert bei Hunden das Zustandekommen der Glykosurie.

4. Die Unterdrückung einer bereits bestehenden Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Infusion gelingt nicht.

5. Die Glykosurie geht mit Hyperglykämie einher.

6. Der Glykogengehalt der Leber ist nach Äthernarkose sehr herabgesetzt.

7. Wird mit der Ätherinhalation gleichzeitig O intravenös infundiert, so tritt — falls die zugeführten O-Mengen richtig dosiert sind — keine Glykosurie auf.

8. Intravenöse CO-Zufuhr bedingt keine Glykosurie.

Druck von J. B. Hirschfeld, Leipzig.